

Obermüller, Konrad

Diss. München QU

1983



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555209_0027

Aus der Kinderchirurgischen Klinik
(Direktor : Prof. Dr. W. Ch. Hecker)
der Universitätskinderklinik München
im Dr. von Haunerschen Kinderspital

Experimentelle Studien zur Gallenwegs-Rekonstruktion
bei der orthotopen Lebertransplantation an der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Konrad Obermüller

aus
München

im Jahr

1983

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. F. A. Zimmermann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Waldemar Ch. Hecker

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Prüfung: 8. Nov. 1983

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>Einführung - die Lebertransplantation</u>	1
1.1. Die Lebertransplantation als klinische Behandlungsmethode	1
1.2. Experimentelle Schwerpunkte	3
1.3. Die Bedeutung der OLT der Ratte für die Organübertragung am Menschen	3
2. Die Gallengangsrekonstruktion am autologen Modell der Ratte - <u>Methoden und Ergebnisse</u>	6
2.1. Die Fragestellung	6
2.2. <u>Methodik</u>	8
2.2.1. Versuchsaufbau	8
2.2.2. Laborchemische Untersuchungen	8
2.2.3. Histologische Untersuchungen	10
2.2.4. Cholangiographie	11
2.2.5. Statistische Auswertung	12
2.2.6. <u>Operationstechniken</u>	13
2.2.6.1. Choledocho-Duodenostomie, Durchzugstechnik nach LEE et al. (1975), "OL"	14
2.2.6.2. Modifizierte Choledocho-Duodenostomie Technik "ML"	16
2.2.6.3. Choledocho-Duodenostomie nach RYAN (1977), Technik "R"	16
2.2.6.4. Choledocho-Choledochostomie mit 'verlorenem' Drain nach ZIMMERMANN et al. (1979) Technik "Z"	18
2.2.6.5. Kontrollgruppe (Normalkollektiv "N")	19

2.3.	<u>Ergebnisse</u>	20
2.3.1.	Postoperative Letalität	20
2.3.2.	<u>Pathologische Veränderungen</u>	22
2.3.2.1.	Makroskopische Veränderungen	22
2.3.2.2.	Mikroskopische Veränderungen	25
2.3.3.	<u>Laborchemische Ergebnisse</u>	30
	GOT	31
	GPT	32
	Bilirubin gesamt	33
	Alkalische Phosphatase	34
	Transaminasen-Quotient	35
	Transaminasen / AP - Quotient	37
2.3.4.	Cholangiographien	41
2.3.5.	Statistische Auswertung	46
2.3.5.1.	Laborchemische Auswertung	46
2.3.5.2.	Histologische Auswertung	56
3.	<u>Diskussion und Beurteilung</u>	58
3.1.	Choledocho-Duodenostomie nach LEE et al. Technik "OL"	58
3.2.	Modifizierte Choledocho-Duodenostomie, Technik "ML"	59
3.3.	Choledocho-Duodenostomie nach RYAN et al. Technik "R"	61
3.4.	Choledocho-Choledochostomie nach ZIMMER- MANN et al., Technik "Z"	62
3.5.	Ergebnisse der Anwendung der Choledocho- Choledochostomie bei der OLT	63
3.6.	Weitere Anwendungsmöglichkeiten der Choledocho-Choledochostomie	65

4.	<u>Choledocho-Choledochostomie, Einstülptech- nik ohne Tubus nach GRANTZOW</u>	66
4.1.	Operationstechnik	66
4.2.	<u>Ergebnisse</u>	68
4.2.1.	Versuchskollektiv und postoperative Letalität	68
4.2.2.	<u>Laborchemische Ergebnisse</u>	68
	GOT und GPT	70
	Bilirubin und Alkalische Phosphatase	71
	Transaminasen- und Transaminasen / AP - Quotient	73
4.2.3.	Morphologische Untersuchung	74
4.2.3.1.	Makroskopischer Befund	74
4.2.3.2.	Histologische Beurteilung	75
4.2.4.	Cholangiographie	76
4.3.	<u>Beurteilung und Diskussion</u>	79
	<u>Literatur</u>	80
	<u>Dankvermerk</u>	
	<u>Lebenslauf</u>	

1. Einführung - die Lebertransplantation

1.1. Die Lebertransplantation als klinische Behandlungsmethode

Die orthotope Lebertransplantation zählt heute mit der Nieren- und Herztransplantation zu den am häufigsten durchgeführten Organübertragungen am Menschen. Seit STARZL sie 1963 in Denver, USA, erstmals bei einem dreijährigen Kind durchführte, das an Gallengangsatresie litt, hat sich dieses Operationsverfahren an einigen Zentren (STARZL, jetzt Pittsburgh, USA, CALNE in Cambridge, PICHLMAYR in Hannover und WOLFF in Berlin-Ost) zu klinischer Reife entwickelt. Insgesamt wurden bisher etwa 400 Lebertransplantationen vorgenommen. Die Einjahres-Überlebenszeit beträgt derzeit 40 Prozent, manche Patienten leben schon fünf Jahre und -länger nach dem rettenden Eingriff.

Im Gegensatz zu Transplantationen anderer Organe treten Abstoßungsreaktionen als Ursache für ein Mißlingen weitgehend in den Hintergrund. Eine Übereinstimmung im HLA-System hat keinen nachweisbaren Einfluß auf die Überlebenszeit; bei der Schwierigkeit, geeignete Spenderlebern zu beschaffen, wurde sogar eine im ABO-System inkompatible Leber mit gutem Erfolg übertragen.

Die Prognose wird getrübt durch Langzeitkomplikationen, die vom Gallengang ausgehen. Die pathophysiologischen Zusammenhänge ihrer Entstehung sind in den Einzelheiten noch weitgehend unbekannt. Die Gallenwegsanastomose ist für den Operationserfolg von ausschlaggebender Bedeutung. CALNE bezeichnet sie wiederholt als " die Achillesferse der Lebertransplantation ". Die Gallendrainage kann grundsätzlich nach verschiedenen Techniken wiederhergestellt werden, deren Anwendung sich im Einzelfall nach der Er-

krankung und den intraoperativen Gegebenheiten richtet. Biliobiliäre und biliodigestive Anastomosen kommen zur Anwendung, allein die direkte Verbindung von Gallengang und Duodenum hat sich wegen der häufig auftretenden ascendierenden Cholangitiden nicht bewährt. Bei der Cholecho-Jejunostomie werden diese Erscheinungen dagegen wesentlich seltener beobachtet.

Gegenwärtig gilt die Lebertransplantation als Versuch, in einzelnen Fällen das Leben eines mit konventioneller Therapie nicht kurierbaren Kranken zu retten. Dabei stellt eine eben noch kompensierte Leberinsuffizienz den günstigsten Zeitpunkt zur Durchführung der Operation dar.

Als Indikationen gelten irreversible entzündliche oder toxische Schäden des Lebergewebes, nicht metastasierte Leberkarzinome, die auf das Organ begrenzt sind, und aus dem pädiatrischen Fachgebiet angeborene Mißbildungen der Leber und der Gallenwege. Hier ist vor allem die intrahepatische unkorrigierbare Form der Gallengangsatrie und die kindliche Leberzirrhose als Folge einer angeborenen Stoffwechselstörung wie Alpha-1-Antitrypsinmangel, Glykogenosen oder Morbus Wilson zu nennen.

Die Notwendigkeit einer lebenslang durchgeführten immunsuppressiven Therapie mit Azathioprin und Steroiden ist ein schwerwiegendes Argument gegen die Indikationsstellung im Kindesalter. Der Einsatz von Cyclosporin A, dem Metaboliten zweier Pilzspezies, kann einen entscheidenden Fortschritt bewirken. Nach tierexperimentellen Ergebnissen läßt sich seine Anwendung zeitlich begrenzen, ohne daß eine Abstoßungsreaktion auftritt. Bislang liegen zu wenig Beobachtungen über die Anwendung bei der menschlichen Lebertransplantation vor, um den erwarteten Erfolg bestätigen zu können. In einigen Fällen konnte

bei der Behandlung mit Cyclosporin A auf die zusätzliche Steroidtherapie verzichtet werden.

1.2. Experimentelle Schwerpunkte

Die experimentelle Forschung im Gebiet der Lebertransplantation konzentriert sich gegenwärtig auf drei Fragestellungen:

- Entstehung und Ablauf der Immunantwort auf ein allogenes Transplantat
- Entwicklung und Erprobung einer verbesserten immunsuppressiven Therapie
- Optimierung der Konservierungsbedingungen

Als sichere Konservierungszeit unter Hypothermie gelten derzeit zehn Stunden. Tierexperimentell lassen sich durch Anwendung verschiedener Perfusionsverfahren Toleranzzeiten bis zu 22 Stunden erreichen. Die biochemischen und physiologischen Vorgänge, die eine Änderung der Membraneigenschaften und Elektrolytverschiebungen zur Folge haben, sind Gegenstand der Forschung.

1.3. Die Bedeutung der orthotopen Lebertransplantation der Ratte für die Organübertragung am Menschen

LEE beschrieb 1973 eine Technik zur orthotopen Lebertransplantation (im folgenden abgekürzt OLT), die in

ihrer vereinfachten Form (LEE 1975) bis heute als Standardverfahren gilt. Damit steht ein praktikables Modell zur Erforschung immunologischer Fragestellungen zur Verfügung. Ein besonderer Vorteil besteht darin, daß die Immungenetik der Ratte im Gegensatz zu der größerer Versuchstiere, die auch in der Haltung und im operativ-technischen Aufwand weit anspruchsvoller sind, relativ detailliert bekannt ist. Auf dem RT-1 Chromosom, das bei der Ratte dem HLA-System des Menschen entspricht, werden drei verschiedene Regionen differenziert, die sich gut mit bekannten immunologischen Eigenschaften unterschiedlicher Zelltypen in Verbindung bringen lassen. Es stehen verschiedene Inzuchtstämme zur Verfügung, die sich bei ansonsten völliger genetischer Gleichheit nur im RT-1 Haplotyp und ihrem immunologischen Verhalten unterscheiden.

Damit lassen sich zahlreiche Spender-Empfänger-Kombinationen bilden, die einem breiten Spektrum von Immunreaktionen unterliegen. Beim nicht medikamentös behandelten Tier reichen sie von der vollkommenen Organtoleranz bis zur heftigen Abstoßung innerhalb von mindestens zwei Wochen. In-vitro Untersuchungen auf cytotoxische und blockierende Antikörper weisen nach, daß auch die implantierte Leber am immunologischen Geschehen aktiv beteiligt ist. Die bisherigen Ergebnisse legen nahe, daß sie die Toleranz des Empfängerorganismus gegenüber Fremdgewebe erweitert und damit ihre eigene Abstoßung erschwert.

Die Tatsache, daß sich verschiedene Abstoßungsmodelle unterschiedlicher Stärke mit regelhaft ablaufenden Immunreaktionen aufstellen lassen, macht die OLT auch zur Erprobung neuer immunsuppressiver Therapieformen wertvoll. Neben der Aufklärung des Angriffsmechanismus eines Medikamentes und der Erforschung seiner unerwünschten

Wirkungen lassen sich damit Aussagen über die immunsuppressive Potenz machen. Auch die Frage, wie lange eine Therapie durchgeführt werden muß oder ob eine Dauerbehandlung erforderlich ist, kann an diesem Modell untersucht werden.

2. Die Gallengangsrekonstruktion am autologen Modell der Ratte - Methoden und Ergebnisse

2.1. Die Fragestellung

Das von LEE et al. (1973) angegebene und vereinfachte (1975) Verfahren der OLT bei der Ratte ist durch nicht selten auftretende postoperative Komplikationen in seiner Anwendbarkeit und Aussagekraft eingeschränkt. Sie sind in unseren Augen wesentlich durch die operative Technik bedingt. Ähnlich den Verhältnissen bei der menschlichen Lebertransplantation ist auch in diesem Modell die Rekonstruktion des Gallenabflusses die "Achillesferse" des Eingriffes. Die Bedeutung der durch das Verfahren bedingten Einschränkung der Leberfunktion liegt vor allem darin, daß die entzündlichen Vorgänge die serumchemischen Werte und das histologische Bild einer Abstoßungsreaktion, die an diesem Modell untersucht werden soll, soweit imitieren können, daß eine Beurteilung der zellulären Abwehrvorgänge unmöglich wird.

Für den Erfolg der Lebertransplantation ist bei der Ratte von entscheidender Bedeutung, daß der Eingriff möglichst zügig ausgeführt wird. Dauert die Empfängeroperation länger als 70 Minuten, ist die Prognose nachhaltig verschlechtert. Da in dieser kurzen Zeitspanne allein drei Gefäßanastomosen auszuführen sind (V. cava caudalis infra- und suprahepatisch und V. portae), wählte LEE für die Wiederherstellung des Galleabflusses ein einfaches und zeitsparendes Verfahren. Der eröffnete Choledochusstumpf des Spenderorgans wird mithilfe einer Kanüle in das Duodenallumen gezogen und dort fixiert. Da zur Verkürzung der Operationsdauer auch auf eine Reanastomosierung der Arterie verzichtet wird (die A. hepa-

tica propria kann unterbunden werden, da die V. portae einen ausreichenden Stoffwechsel des Leberparenchyms aufrechterhält), ist der Choledochus der Spenderleber wegen der ausschließlich venösen Perfusion besonders von Komplikationen bedroht. So lag die Idee nahe, ihn mit dem mobilisierten großen Netz zu umhüllen und dadurch seine Vaskularisation durch einwachsende Gefäße zu verbessern. Dem Standardverfahren und unserer Modifikation stellen wir ein von uns entwickeltes und an bisher ca. 500 Lebertransplantationen bei der Ratte erprobtes Verfahren einer Choledoch-Choledochostomie (ZIMMERMANN et al. 1979, 1982) gegenüber, bei dem die Anastomose über einem Teflontubus geschlossen wird, den man als "verlorenen Drain" in den Gallengang eingeschoben hat. Durch die Wiederherstellung des anatomischen Gallenweges soll die Häufigkeit biliärer Komplikationen entscheidend gesenkt werden.

Eine weitere Methode, von RYAN et al. (1977) beschrieben als Duodeno-Choledochostomie bei der Ratte mit obstruktiv bedingtem Ikterus, steht diesem Verfahren von der Idee her nahe, da die Anastomose ebenfalls über einem eingelegten Teflontubus erfolgt, der hierbei allerdings zwischen Gallengang und Zwölffingerdarm platziert wird.

In der vorliegenden Arbeit soll der Erfolg dieser vier Techniken zur Gallenwegsrekonstruktion bei der Ratte, wie sie bei der OLT erforderlich ist, anhand laborchemischer Leberfunktionsparameter und pathologisch-morphologischer sowie radiologischer Untersuchungen in einem autologen Modell geprüft und mit dem Ergebnis einer Gruppe scheinoperierter Tiere als Kontrolle verglichen werden.

2.2. Methodik

2.2.1. Versuchsaufbau

Es wurden fünf Versuchsgruppen nach verschiedenen Techniken operierter Tiere gebildet. Die Dauer des Versuches betrug 60 Tage. Jede Gruppe umfaßt am Ende des Versuchszeitraums zehn Tiere. Am 4., 8., 12., 16., 22., 28., 38., 49. und 60. Tag wurde den Tieren über die Schwanzvene ein ml Blut entnommen. Im Serum wurden Bilirubin, GOT, GPT und die Alkalische Phosphatase bestimmt. Die Tiere wurden jeden zweiten Tag gewogen. Nach dem 60. Tag wurden alle Versuchstiere relaparotomiert. Der Leberhilus und der Ductus choledochus wurden zur Beurteilung freigelegt und eine Cholangiographie durchgeführt. Anschließend wurde ein Leberareal von der Größe eines kleinen Leberläppchens, das makroskopisch für das Gesamtorgan repräsentative Veränderungen zeigte, für die histologische Untersuchung reseziert. Vereinzelt wurden bei einem Tier an unterschiedlichen Stellen Biopsien entnommen, wenn diese verschiedene Befunde erwarten ließen.

Eine statistische Auswertung bot sich für das Ergebnis der biochemischen Untersuchungen an. Sie konnte auch für den histologischen Befund nach Übertragung in ein Punktesystem durchgeführt werden.

Verwendet wurden männliche DA (RT-1^a) Inzuchtratten mit einem Gewicht von 180 bis 240 g.

2.2.2. Laborchemische Untersuchungen

Anhand der Bestimmung der Transaminasen, der Alkalischen Phosphatase und des Gesamtbilirubins im Serum wurde versucht, die Abflussverhältnisse an der Gallengangsanasto-

mose sowie entzündlich oder cholestatisch bedingte Funktionsstörungen des Leberparenchyms zu erfassen. Die Abnahme des erforderlichen Blutvolumens wurde ebenso wie die wiederholte Äthernarkose von allen Tieren gut toleriert. Eine venöse Stauung wurde wegen der Hämolysegefahr (Enzymfreisetzung aus geschädigten Erythrozyten und Meßwertverfälschung durch freies Hämoglobin bei den angewendeten photometrischen Verfahren) vermieden. Das frei abtropfende Blut wurde in Kunststoff-Einmalgefäßen(SARSTEDT, Nümbrecht, Nr. 72 690) aufgefangen, das Serum sofort abzentrifugiert und gemessen. Zu den einzelnen Bestimmungen wurden folgende Mengen an Serum benötigt:

GOT	(MERCK, Darmstadt, Monotest ^R 124 362)	0,100 ml
GPT	(MERCK, Monotest ^R 124 524)	0,100 ml
AP	(MERCK-1-Test ^R 3556)	0,020 ml
Bilirubin	(MERCK-Test ^R 3333)	0,050 ml

Insgesamt waren 0,270 ml Serum einzusetzen. Bei jeder Bestimmung wurden die Proben verschiedener Tiere in zufälliger Weise geordnet, verschlüsselt und analysiert. Die Zuordnung der Ergebnisse zur jeweiligen Versuchsgruppe erfolgte erst nach Abschluß der Messungen.

Normalwerte

An zehn nicht operierten Tieren der gleichen Gewichtsklasse wurden Normalwerte für die vier Leberfunktionsparameter erhoben. Dazu wurde den Tieren unter gleichen Bedingungen dreimal in je viertägigem Abstand Blut aus der Schwanzvene entnommen und im Serum die Werte für

das Gesamtbilirubin, die Alkalische Phosphatase, die GOT und die GPT bestimmt. Die Mittelwerte und die Standardabweichung wurden berechnet.

2.2.3. Histologische Untersuchungen

Das bei der Relapratomie entnommene Lebergewebe wurde in 10 % Formalinlösung (mindestens 20-faches Volumen des Präparates) sofort fixiert. Die Beurteilung erfolgte durch Prof. GOKEL, Pathologisches Institut der Universität München. Die Befunde wurden ohne Kenntnis des jeweils angewendeten Operationsverfahrens erstellt. Um eine vergleichende statistische Auswertung zu ermöglichen, wurde ein System entwickelt, bei dem ansteigend mit dem Ausmaß der histologischen Veränderungen maximal 18 Punkte vergeben werden. Dabei wurde nach den Kriterien

Parenchymbau	maximal 5 Punkte
Gallengangsproliferation	maximal 5 Punkte
Dilatation der Gallengänge als Hinweis auf Gallerückstau	maximal 4 Punkte
Entzündungszeichen	maximal 4 Punkte

unterschieden. Wurden einer oder zwei Punkte vergeben, werden die Veränderungen als 'leicht' bezeichnet, während mindestens drei Punkte nach einem Kriterium als 'schwere' Veränderung betrachtet werden.

Den genauen Bewertungsschlüssel gibt Tabelle 1 auf der folgenden Seite wieder.

Parenchymbau		Gallengangsproliferation	
o	normaler organotypischer Befund	o	nicht nachweisbar
+	Portalfelder gering verbreitert	+	geringgradig
++	Portalfelder mäßig verbreitert	++	mäßiggradig
+++	Portalfelder deutlich verbreitert	+++	deutlich
++++	Portalfelder deutlich verbreitert	++++	ausgeprägt
+++++	Periportalfelder netzartig oder straßenförmig verbunden	+++++	extreme Gallengangsproliferation
+++++	vollständiger zirrroseartiger oder zirrhotischer Umbau des Leberparenchyms		
Zeichen für Gallenrückstau		Entzündungszeichen	
o	kein-Anhalt	o	keine
++	mäßig verbreiterte Gallenwege	+	vereinzelte Zellen
++++	deutlich dilatierte Gallengänge	++	Infiltrate mit mäßiger Zelldichte
		+++	hohe Zelldichte im Infiltrat
		++++	massenhaft Zellen

Tab. 1 Histologische Klassifizierung

2.2.4. Cholangiographie

Nach 60 Tagen wurden die Tiere relapratomiert. In der Nähe des Hilus wurde ein gut zugänglicher Leberlappen freipräpariert und ein dünner PVC-Katheter in den zugehörigen Ductus hepaticus eingeführt und fixiert. Bei

einer prästenotische Dilatation oder Zystenbildung konnte durch Injektion des Kontrastmittels unter steigendem Druck dargestellt werden, ob zum Zeitpunkt der Untersuchung eine vollkommene oder teilweise Obstruktion vorlag.

Die Aufnahmen wurden mit routinemäßigem Filmmaterial (AGFA Curix RP 2) bei einer Belichtungszeit von 2,5 msec und einer Röhrenspannung von 64 kV angefertigt. Es wurden insgesamt 33 Cholangiographien durchgeführt.

2.2.5. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der laborchemischen Parameter und des Punkteergebnisses der histologischen Klassifizierung wurde anhand der Rangvarianzanalyse nach KRUSKAL-WALLIS vorgenommen (H-Test). Dieser parameterfreie Vergleich mehrerer unabhängiger Stichproben erlaubt eine Aussage über die Höhe der Wahrscheinlichkeit, daß die zugrunde gelegten Werte einer einzigen, zufällig verteilten Grundgesamtheit entstammen. Ein p-Wert von 0,05 bedeutet, daß in 95 von hundert Fällen die zu prüfende Grundgesamtheit der 50 Werte eines laborchemischen Parameters, die für einen bestimmten postoperativen Tag ermittelt wurden (z.B. Alkalische Phosphatase am 4. postoperativen Tag), nicht einer e i n z i g e n zufällig verteilten Zahlenmenge, sondern mindestens zwei v e r s c h i e d e n e n Kollektiven entstammt.

Als Stichprobe betrachtet man dabei die jeweils zehn Ergebnisse einer Versuchsgruppe (z.B. zehn Werte der Alkalischen Phosphatase am 4. postoperativen Tag für die Gruppe "Z"). Die Anzahl der verschiedenen Stichproben bezeichnet man als Stichprobenumfang, sie beträgt entsprechend der verglichenen Kollektive fünf.

Ergab sich ein signifikanter p-Wert von weniger als 0,05, wurde ein direkter Vergleich der einzelnen Techniken gegeneinander nach DUNNS durchgeführt (Z-Test).

2.2.6. Operationstechniken

Die operativen Bedingungen und die Anästhesie entsprechen denen bei der Lebertransplantation. Die Eingriffe wurden mit sauberen mikrochirurgischen Instrumenten vorgenommen. Die Tiere wurden mit Diäthyläther anästhesiert, die Narkosetiefe wurde durch Verschieben einer aus einer Einmalspritze hergestellten Atemmaske reguliert.

Die Operation dauerte je nach Technik zwischen 25 und 40 Minuten, die Tiere erwachten etwa zehn Minuten nach Beendigung des Eingriffs. Sie wurden anschließend einige Tage in Einzelkäfigen gehalten. Unmittelbar postoperativ wurden sie für etliche Stunden unter eine Infrarot-Wärmelampe gelegt. Während des weiteren Versuchsablaufes wurden je zwei Ratten in einem Käfig gehalten und erhielten Wasser und Spezialfutter (Fa. ALTROMIN) nach Belieben.

Die Lapratomie wurde durch einen von der Symphyse zum Xiphoid reichenden Längsschnitt vorgenommen. Der gesamte Darmtrakt mit Ausnahme des Duodenums und des Colons deszendens wurde in Klarsichtfolie gehüllt, um Wärmeverlust und Austrocknung entgegenzuwirken. Bei allen Techniken wurde der Gallengang im lebernahen Bereich mobilisiert. Die A. hepatica propria wurde kurz nach ihrem Abgang ligiert. Man versucht dadurch, der anatomischen Situation bei einer Lebertransplantation nahezukommen, bei der die Leber und die Gallengänge ebenfalls nicht mehr arteriell versorgt sind. Dieser Prä-

parationsschritt ist für den angestrebten Vergleich entscheidend, da eine Insuffizienz der Gallengangs-anastomose infolge Perfusionsstörung des proximalen Choledochus als häufige Ursache für das Scheitern einer Lebertransplantation angeschuldigt wird.

2.2.5.1. Choledocho-Duodenostomie, Durchzugstechnik nach LEE et al. (1975)

Diese im folgenden "OL" (Orginal LEE) abgekürzte Technik ist das für die orthotope Lebertransplantation zuerst beschriebene Verfahren. Die Methode erfordert wie alle choledocho-duodenalen Anastomosen einen möglichst langen und mobilen proximalen Gallengangsstumpf.

Das umgebende Bindegewebe wird vorsichtig abpräpariert und der Ductus choledochus knapp oberhalb des ersten einmündenden Pankreasganges ligiert und proximal durchtrennt. Das aus dem Lig. hepatoduodenale gelöste freie Ende des Gallengangs wird mit einem 6 x 0 Prolenefaden durchstoßen und eingeknotet. Ein Fadenende wird lang belassen. Nahe proximal des Knotens wird das Lumen des Gallengangs mit einer Mikroschere eröffnet. Eine Injektionskanüle (12 g) wird rundlich zurechtgebogen in das Lumen des unteren Teils der Pars descendens duodeni eingestochen, ohne Verletzung der Mukosa hochgeschoben und etwa einen Zentimeter vor dem Pylorus erneut durch die Darmwand nach außen gestochen.

Das lang belassene Fadenende wird in die Spitze der Kanüle eingeschoben und durchgezogen. Der Ductus choledochus kann nun unter Zurückziehen der Kanüle mithilfe des langen Fadenendes in den Dünndarm eingefädelt wer-

den. Der Gallengang wird nun mit zwei oder drei nur die Muskularis fassenden Nähten in die Serosa des Duodenums eingenäht. Die Injektionsstelle am distalen Zwölffingerdarm wird mit einer Z-Naht umstochen, in die der durchgezogene lange Faden mit eingeknotet wird. Bei der Rückverlagerung des Darmes ist darauf zu achten, daß die Anastomose spannungsfrei zu liegen kommt. Abschließend wird das Abdomen durch eine alle Schichten fassende 4 - o Vicrylnaht verschlossen.

Die Abbildung gibt diese Technik wieder.

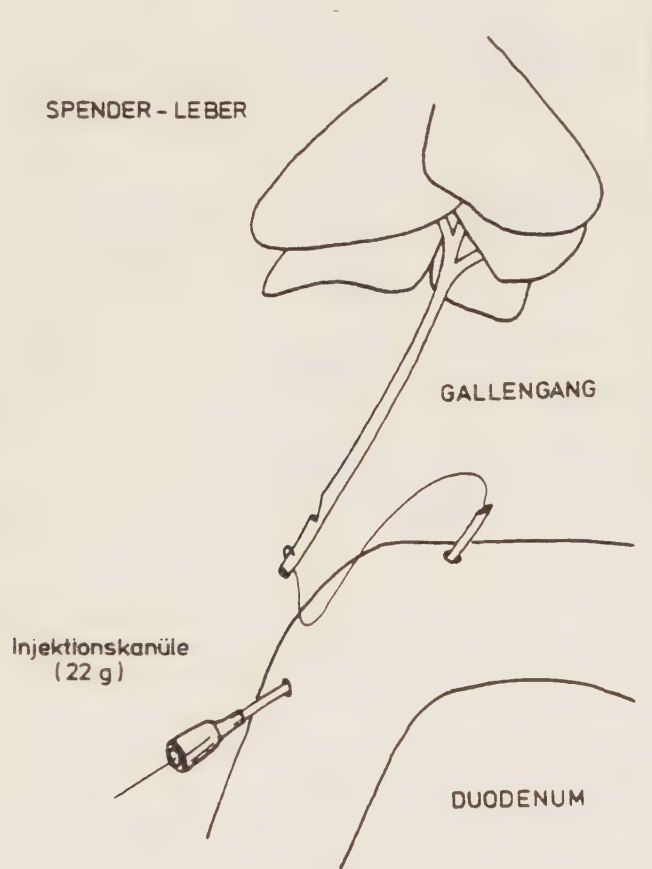


Abb. 1 Cholechooduodenostomie nach LEE et al.
(1975), Technik "OL"

2.2.6.2. Modifizierte Choledocho-Duodenostomie

Diese Technik, die im folgenden mit "ML" (Modifiziertes Verfahren nach LEE) abgekürzt wird, gleicht im wesentlichen der beschriebenen Originaltechnik nach LEE. Als entscheidende Ergänzung wird das mobilisierte Omentum majus um den Gallengang und die Eintrittsstelle in das Duodenum gelegt.

2.2.6.3. Choledocho-Duodenostomie nach RYAN (1977)

Diese Technik, im nachfolgenden "R" bezeichnet, wurde von RYAN 1977 als alternative Methode der Gallendrainage angegeben. Bei diesem Verfahren wird bis einschließlich der Ligatur und Durchtrennung des Gallengangs in der oben beschriebenen Weise vorgegangen, wobei auch bei dieser Technik darauf geachtet werden muß, daß ein möglichst langer proximaler Stumpf verbleibt. In diesen wird ein speziell geformter Teflontubus eingelegt, der aus einem etwa sieben Millimeter langen Abschnitt eines Teflonvenenkatheters (JELCO Lab., N.J., USA, 22 g x 1") hergestellt wird. Ein Ende wird angeschrägt, das andere durch Druck gegen ein heißes Metallstück trichterförmig aufgeweitet. In der Mitte des Teflonstückes wird über einer Kanüle eine ringförmige Vertiefung eingeschmolzen.

Das angeschrägte Ende wird in den freien Stumpf eingeführt und mit einer Vicrylligatur über der Vertiefung eingebunden. An der Flexura duodeni superior wird eine Tabaksbeutelnaht angelegt, und das Duodenum durch einen kurzen Schnitt innerhalb der Naht eröffnet. Das aufgeweitete Ende wird in den Dünndarm eingeschoben, und die Tabaksbeutelnaht festgezogen und geknotet. Anschließend wird der Gallengang mit zweieromuskulären Nähten am

Duodenum fixiert. Da der Choledochus auch bei dieser Technik gekürzt wird, muß das Duodenum soweit mobilisiert werden, daß die Anastomose spannungsfrei liegt.

Die Abbildung 2 zeigt ein Schema dieser Operation.

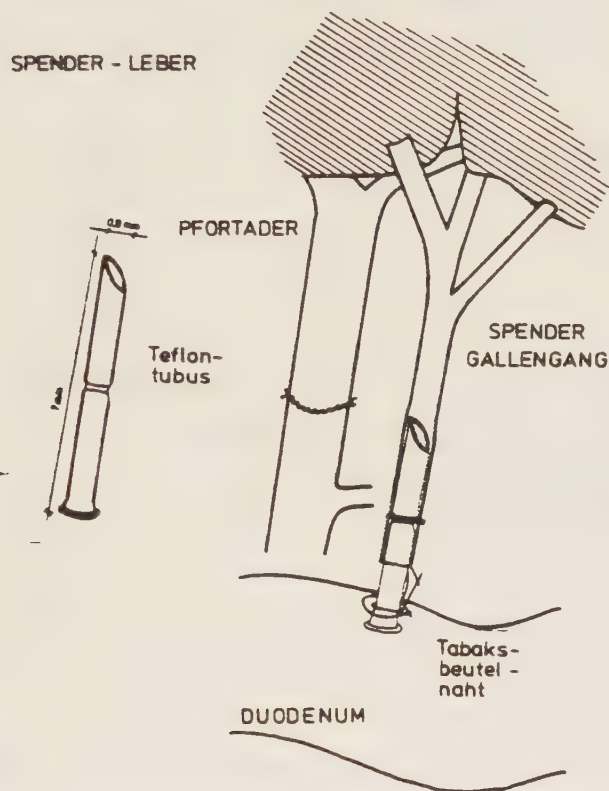


Abb. 2 Choledocho-Duodenostomie nach RYAN et al.
(1977) , Technik "R"

2.2.6.4. Choledocho-Choledochostomie mit 'verlorenem' Drain nach ZIMMERMANN et al. (1979)

Dieses Verfahren, im folgenden als Technik "Z" bezeichnet, wurde von uns bei der orthotopen Lebertransplantation angewandt. Vor dem Eingriff wird ein ca. sieben Millimeter langer Teflontubus aus einem Venenkatheter, wie er unter 2.2.6.3. beschrieben wurde, hergestellt, den man an beiden Enden anschrägt und knapp oberhalb der Mitte mit einer ringförmigen Vertiefung versieht.

Die Präparation erfolgt bis zur Freilegung des Ductus choledochus wie bei den oben beschriebenen Methoden. Etwa ein Zentimeter distal der Vereinigung der Ductus hepatici wird der Choledochus inzidiert, der Tubus eingeschoben und mit einer Vicryl-Ligatur über dem Ring gehalten. Durchtrennt man anschließend den Gallengang an der Einschnittsstelle vollständig, gleicht die Situation der bei der orthotopen Lebertransplantation. Der distale Stumpf wird nun, entsprechend der Empfängeroperation der OLT, über das freie Katheterende geschoben und die Anastomose mit drei nur die Wand fassenden Prolene-Nähten (8 x 0) gesichert. Zuletzt wird wie bei der Technik "ML" das große Netz mobilisiert und um die Anastomose gelegt. Diese kommt in der Regel spannungsfrei zu liegen, da der Choledochus in seiner ganzen Länge erhalten bleibt. Es kann bei der orthotopen Lebertransplantation durch eine tief angelegte Anastomose sogar ein Zentimeter Länge gewonnen werden.

Die folgende Abbildung zeigt die Anastomose bei der orthotopen Lebertransplantation vor der Umhüllung durch das große Netz.

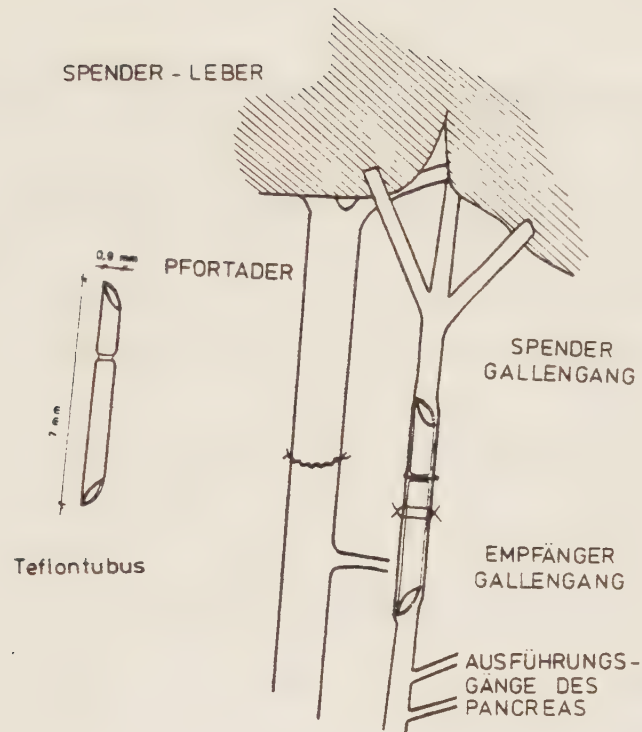


Abb. 3 Choledocho-Choledochostomie mit 'verlorenem'
Drain nach ZIMMERMANN et al. (1979), Technik "Z"

2.2.6.5. Kontrollgruppe (Normalkollektiv "N")

Wie bei den beschriebenen Methoden wurde das Abdomen eröffnet, die A.hepatica propria ligiert und der Ductus choledochus freigelegt. Allerdings wurde der Gallengang

nach der Präparation weder inzidiert noch unterbunden. Durch diese Scheinoperation wollten wir Ausmaß und Auswirkung der operativen Belastung auf die untersuchten Leberfunktionswerte kennenlernen.

2.3. Ergebnisse

Der operative Erfolg der einzelnen Techniken soll anhand der postoperativen Letalität, der laborchemischen Ergebnisse, der histologischen und makroskopisch-anatomischen Veränderungen und der Cholangiographie dargestellt werden.

Durch den Vergleich mit den scheinoperierten Tieren kann beurteilt werden, welche zusätzliche Belastung die Eröffnung und Durchtrennung des Ductus choledochus bewirken. Im direkten statistischen Vergleich der beiden Techniken wird der Versuch unternommen, die einzelnen Methoden nach den Erfolgen der Operation in eine Reihenfolge zu ordnen.

2.3.1. Postoperative Letalität

Es wurden 80 Eingriffe ausgeführt. Davon wurden 14 Experimente ausgeschlossen, bei denen die operierten Tiere entweder den Eingriff nicht überlebten oder innerhalb der ersten 48 Stunden verstarben. Somit wurden 66 Ergebnisse in die Untersuchung aufgenommen. Während des Versuchsablaufes starben bis zum 60. Tag weitere 16 Tiere. Nur von diesen 50 Tieren wurden die Leberfunktionsparameter zur Beurteilung des Operationserfolges herangezogen.

Die Tabelle 2 gibt über die postoperative Letalität der einzelnen Versuchsgruppen und die Überlebenszeit der verstorbenen Tiere Auskunft.

TECHNIK	ÜBERLEBENDE TIERE		VERSTORBENE TIERE	TODESTAG postoperativ
	48 Std.	nach 60 Tagen		
N	10	10	-	-
Z	13	10	3	22., 33., 49.
ML	14	10	4	7., 7., 7., 24.
R	14	10	4	4., 8., 9., 45.
OL	15	10 ⁺	5	3., 3., 3., 4., 4.

⁺ Zwischen dem 61. und 63. postoperativen Tag starben zwei Ratten, bevor eine Cholangiographie durchgeführt werden konnte. In beiden Fällen fanden sich neben den klinischen Zeichen eines Leberschadens (Aszites, acholischer Stuhl, Gewichtsverlust, Blutungen) haselnußgroße, mit Konkrementen und eitrigem Sekret gefüllte Zysten am Leberhilus und Umgehungskreisläufe als Zeichen einer portalen Hypertension entlang des Oesophagus und am großen Netz.

Tabelle 2 Postoperative Letalität in den einzelnen Versuchsgruppen

Es fällt auf , daß sich bei der Choledocho-Choledocho-stomie die Todestage gleichmäßig über die Gesamtversuchsdauer verteilen, während bei den Choledocho-Duo-

denostomien eine deutliche Häufung der Todestage in der frühen postoperativen Phase bis zum neunten Tag auftritt. Die Todesursache war dabei, vor allem bei der Technik "OL", meist eine Choledochusnekrose im intraduodenalen Verlauf oder eine Anastomoseninsuffizienz, die zu einer galligen Peritonitis führten.

2.3.2. Pathologische Veränderungen

2.3.2.1. Makroskopische Veränderungen

Die Relapratomie nach dem 60. Tag ergab bei den einzelnen Versuchsgruppen recht typische Veränderungen.

Technik "OL"

Es ergaben sich die größten Schwierigkeiten bei der Präparation des Gallengangs. Das hochgezogene Duodenum war fest mit dem Leberhilus verwachsen und von reichlich Bindegewebe umgeben. Auch die stumpfrandigen Leberläppchen waren untereinander und mit der Umgebung verklebt und von derber Konsistenz. Die Leberoberfläche war fein- bis grobhöckerig strukturiert und als Zeichen einer zu vermutenden Zirrhose von blasser bräunlicher Farbe. Alle Tiere wiesen eindeutige Anzeichen einer portalen Hypertension auf. Große netzartige gastrooesophageale Gefäßkonvolute und eine gesteigerte Vaskularisierung des großen Netzes waren immer vorhanden, auch die Nabelvene war zumeist rekanalisiert.

Bei der Präparation des Gallenganges fanden sich regelmäßig Zysten oder plumpe Auftreibungen, die bis in die intrahepatisch verlaufenden Abschnitte der Ductus hepatici reichten. Gelbfarbiger Ascites, teilweise bis 20 ml

wurde bei allen Tieren in dieser Gruppe beobachtet.

Technik "R"

Es zeigte sich ein ähnliches Bild wie bei der Technik "OL". Allerdings waren die Veränderungen im allgemeinen weniger ausgeprägt. Die Lappenstruktur der Leber war meist erhalten, der Aszites seltener und in der Menge geringer (maximal 5 ml). Die Leberbeschaffenheit ließ zirrhotische Umbauvorgänge erkennen. Der Choledochus mündete als kurzer derber Strang in das nach kranial verlagerte Duodenum. Bei allen 14 relapratomierten oder obduzierten Tieren war der Tubus durch den Darm abgegangen. Hilusnah fanden sich Abszesse bis in Erbsengröße und Gallengangserweiterungen, die grießförmige Konkremente enthielten.

Technik "Z"

Die anatomischen Verhältnisse waren bei dieser Gruppe weitgehend erhalten. Oberflächenbeschaffenheit, Konsistenz und Läppchenstruktur der Leber waren unauffällig. Adhäsionen und postoperative Verwachsungen waren, wenn überhaupt vorhanden, allenfalls gering ausgeprägt. Der Gallengang war trotz der Deckung durch das große Netz stets rasch freizupräparieren. In sieben Fällen fand sich der Tubus noch an der Anastomose gelegen, bei den anderen sechs Tieren war er offensichtlich durch die Papille in das Duodenum abgegangen. Die Tiere, bei denen der Tubus nicht mehr aufzufinden war, zeigten meist geringgradig bessere Leberfunktionswerte. Kollateralen als Hinweis auf einen venösen Stau fanden sich nie.

Lediglich bei einem Tier waren die Ränder der unteren Lappchen geringgradig abgestumpft und die Farbe ein wenig verändert.

Technik "ML"

Diese Gruppe zeigte bei der Relapratomie kaum Ähnlichkeiten mit den starken Veränderungen, wie sie bei der Technik "OL" beobachtet wurden, vielmehr ergaben die fehlenden Anzeichen eines Pfortaderhochdrucks und die nur wenig veränderte Oberflächenbeschaffenheit, Konsistenz und Farbe der Lebern ein der Technik "Z" vergleichbares Bild. Allerdings waren die Gallengänge in der Regel deutlich dilatiert und mit feinkörnigem Konkrement gefüllt, das meist zusammen mit gelbgrünem, eitrig imponierendem Gallenschlamm gefunden wurde. Durch die operationsbedingte Verkürzung des Choledochus war das Duodenum nach kranial verzogen.

Makroskopisch erfassbare Abszesse oder Aszitesbildung waren in keinem Fall nachzuweisen. Bei dem vorliegenden Befund können nur geringe Entzündungsprozesse abgelaufen sein, die keine bleibenden Veränderungen hinterlassen haben.

Kontrollgruppe "E"

Die Lebern waren nicht verändert, Hilus und Gallengang kaum verwachsen, die A. hepatica propria obliteriert.

2.3.2.2. Mikroskopische Veränderungen

Eine histologische Untersuchung erfolgte bei 35 Tieren, die einer Gallengangsrekonstruktion unterzogen wurden. Die folgende Tabelle 3 gibt neben der Anzahl der Tiere und Einzelbefunde, die jeder Technik zuzuordnen sind, an, wie häufig keine, leichte oder schwere Veränderungen im histologischen Bild anzutreffen waren.

TECHNIK	ANZAHL der TIERE	ANZAHL der EINZELBEFUNDE	VERÄNDERUNGEN		
			KEINE	LEICHTE	SCHWERE
N	10	40	37	3	0
Z	10	40	23	17	0
ML	9	36	5	24	7
R	9	36	3	22	11
OL	7	28	1	10	17
Summe	45	180	69	76	35

Techniken: N - Normalkollektiv

Z - Choledocho-Choledochostomie nach ZIMMERMANN

ML - modifizierte Technik nach LEE

R - Choledocho-Duodenostomie mit Tubus nach RYAN

OL - Choledocho-Duodenostomie, original nach LEE

Tabelle 3 Übersicht über das Ausmaß der histologischen Veränderungen in den verschiedenen Operationsgruppen (Bewertungskriterien siehe 2.2.3.)

Die folgende Abbildung 4 gibt die Durchschnittswerte für jedes der vier Bewertungskriterien, nach Operationsgruppen aufgeschlüsselt, graphisch wieder.

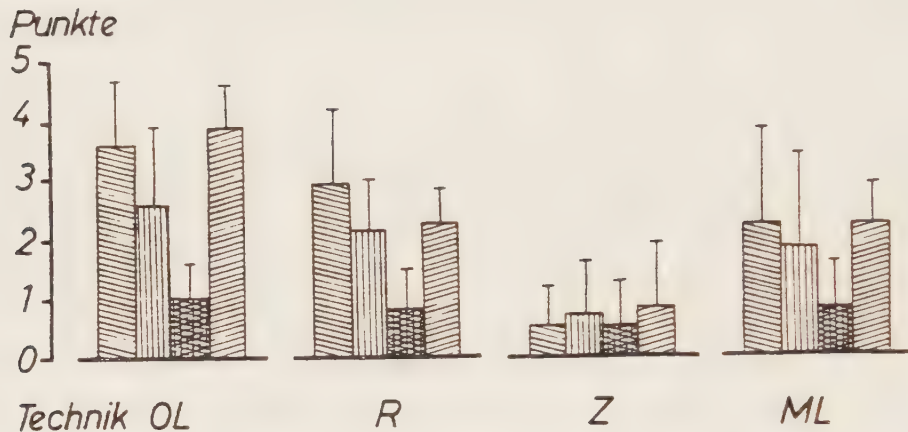


Abb. 4 Histologisches Ergebnis der einzelnen Operationsgruppen, aufgeschlüsselt nach Bewertungskriterien

von links nach rechts stellen die Säulen die Punktwerte dar für

-  - Parenchymumbau
-  - Gallerückstau
-  - Gallengangsproliferation
-  - Entzündungszeichen

Die Durchschnittswerte sind auf ein Tier bezogen. Für jedes Kriterium ist die Standardabweichung angegeben.

Als empfindlichster Parameter erwies sich das Ausmaß des Parenchymumbaus. Hier ergaben sich die größten Unterschiede zwischen den einzelnen Techniken (sechsfacher Punktwert bei Technik "OL" im Vergleich zu Gruppe "Z"). Sie korrelieren gut mit der Schwere der entzündlichen Reaktion. Hinweise auf einen Gallerückstau waren geringgradig bei allen Methoden nachweisbar, aber selbst bei stark strukturverändertem Gewebe sieht man keine deutliche oder ausgeprägte Dilatation der Gallenwege. Bemerkenswert ist weiterhin, daß sich die Reihenfolge in der Gesamtpunktwertung

Technik "OL"	11,8 Punkte	
Technik "R"	8,7 Punkte	(von 18 mögli-
Technik "ML"	7,2 Punkte	chen Punkten)
Technik "Z"	2,5 Punkte	

in gleicher Weise für jedes einzelne Bewertungskriterium ergab.

Nachfolgend wird für jede Versuchsgruppe ein repräsentativer Einzelbefund zitiert (Prof. GOKEL, Pathologisches Institut der Universität München). Zusätzlich werden Befunde, die nicht in der Punktwertung darzustellen waren, beschrieben.

Technik "OL"

Befund Ratte "OL" 5:

"Die Portalfelder sind deutlich verbreitert und länglich ausgezogen. Sie enthalten lebhaft proliferierte Gallenkapillaren sowie durchweg dichte, chronisch entzündliche Zellinfiltrate von Lymphozyten und Plas-

mazellen. Gelegentlich sind Makrophagen nachzuweisen. Ferner sind in einem größeren, umschriebenen Bezirk eine völlige Gewebseinschmelzung mit dichter granulozytärer Durchsetzung im Zentrum und randständig eine mehr chronisch resorptive Entzündung mit massenhaft Histiozyten zu erkennen. Das Leberparenchym selbst zeigt unregelmäßig verteilt fleckige, offensichtlich ganz frische Gruppennekrosen ohne entzündliche Reaktion."

Frische oder alte nekrotische Gewebsveränderungen sind bei drei von sieben Gewebeproben nachweisbar. Dabei sind in einem Fall keine Anzeichen für eine Abräumreaktion vorhanden. In einem Präparat findet sich ein Abszeß mit einer Wandung aus chronisch vernarbtem Granulationsgewebe, in einem weiteren erkennt man periduktale Blutungen. Mehrfach sieht man Granulozyten intraluminal lokalisiert.

Technik "R"

Befund Ratte "R" 2:

"Die Portalfelder sind deutlich verbreitert und enthalten vermehrt Gallengänge, die leicht dilatiert sind. Vorwiegend periduktulär kommen vermehrt Lymphozyten sowie vereinzelt auch wenige Granulozyten vor. Darüber hinaus erkennt man herdförmig Makrophagen mit Speicherung eines grobkörnigen, gelben Pigmentes."

Die Infiltrate sind meist periductulär gelegen, nur selten periportal. Die Gallengänge enthalten in der Regel keine Granulozyten. Es bestehen deutliche Anzeichen für

chronische Entzündungsprozesse: In einem Präparat ist die verdickte Gallengangswand fibrosiert und hyperplastisch und zeigt schmale Lamellen eines metaplastischen Knochens. In einem anderen findet sich eine chronisch resorptive Entzündung mit zentralen Gewebseinschmelzungen und granulozytärem Exsudat, in dessen Zentrum eine Ausfällung schleimartigen Materials mit zahlreichen Riesenzellen zu erkennen ist.

Technik "Z"

Befund Ratte "Z" 3:

"Es findet sich ein normales Leberparenchym mit einzelnen Portalfeldern, die eine höchstens sehr geringe Gallengangsproliferation zeigen."

Die Präparate zeigen zum Überwiegenden Teil organotypische Gewebsarchitektur ohne entzündliche Infiltration oder Gallengangswucherungen. Bei vier Tieren ist überhaupt keine Veränderung festzustellen. In einem Fall finden sich diffuse, feintropfige Verfettungen und Ceroidmakrophagen, in einem weiteren subkapsulär einzelne nekrobiotische Hepatozyten ohne eigentliche zirrhotischen Umbau des Parenchyms. Schwere Veränderungen werden nie beschrieben. Eine Häufung von Granulozyten ist in keinem Präparat nachweisbar.

Technik "ML"

Befund Ratte "ML" 4:

"Es finden sich nur mäßig verbreiterte Portalfelder mit dichten Infiltraten von Lymphozyten und Plasma-

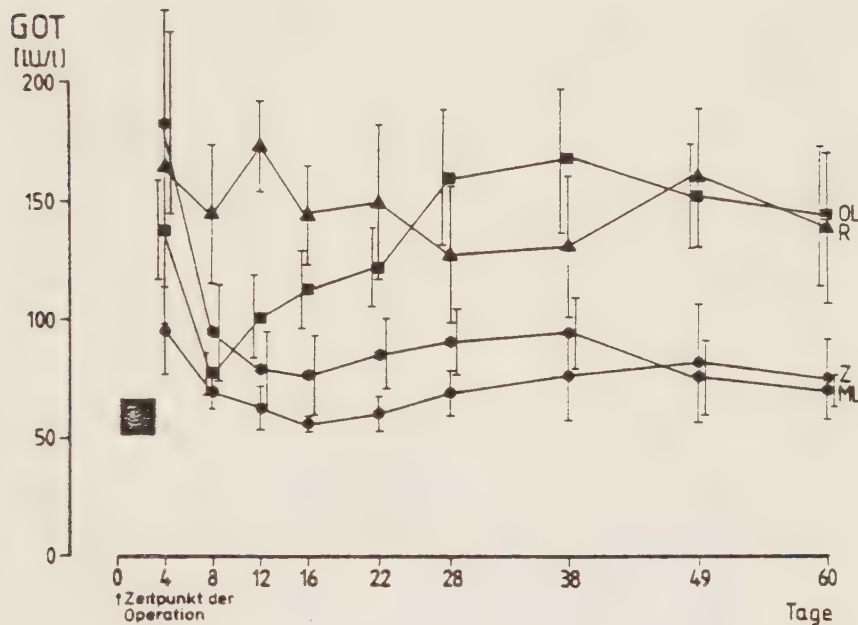
zellen sowie vereinzelt auch Granulozyten. Es liegt nur eine geringe Gallengangsproliferation vor."

Bei jedem Tier sind in mindestens zwei Bewertungskriterien Veränderungen nachweisbar. Diese Versuchsgruppe bietet ein weniger einheitliches Bild als die übrigen. Während man in drei Fällen ausgeprägte Parenchymveränderung mit straßenförmigem Umbau sieht, ist in den anderen sechs Präparaten eine höchstens mäßiggradige Verbreiterung der Portalfelder zu erkennen. Gemeinsam ist allen Gewebeproben eine zumindest mäßige Infiltration, überwiegend aus lymphozytären Zellen bestehend. Ceroidmakrophagen fanden sich in zwei Fällen.

2.3.3. Laborchemische Ergebnisse

Die folgenden vier Abbildungen stellen die Ergebnisse der serumchemischen Untersuchungen im Verlauf des Versuchszeitraums graphisch dar. Es sind für jeden Meßparameter und Abnahmetag die Mittelwerte einer jeden Versuchsgruppe mit ihrer Standardabweichung angegeben und gegenübergestellt. Zur besseren Übersichtlichkeit werden die Normwerte (der scheinoperierten sowie der gänzlich unbehandelten Tiere, die sich nicht voneinander unterscheiden) im schraffierten Bereich am linken Skalenende, ebenfalls mit der einfachen Standardabweichung, wiedergegeben.

Glutamat-Oxalazetat-Transaminase

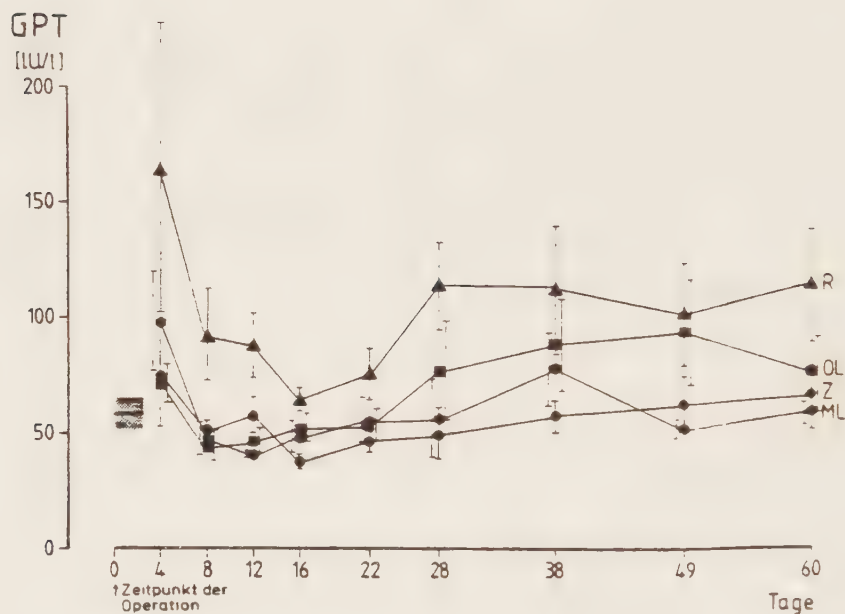


Die Symbole bedeuten (Abb. 5 bis 10):

- OL (Originaltechnik LEE) ▲ R (Tubustechnik nach RYAN)
◆ ML (modifiziert nach LEE) ● Z (Technik nach ZIMMERMANN)

Abb. 5 Die Abbildung gibt den Mittelwert und die Standardabweichung der einzelnen Stichproben jedes Meßtages für die GOT wieder (I.U./l). Die Verläufe sind für die vier Operationstechniken dargestellt. Der schraffierte Bereich entspricht dem Mittelwert und der Standardabweichung der scheinoperierten und der unbehandelten Tiere. Die Fallzahl beträgt für jeden Mittelwert zehn ($n = 10$).

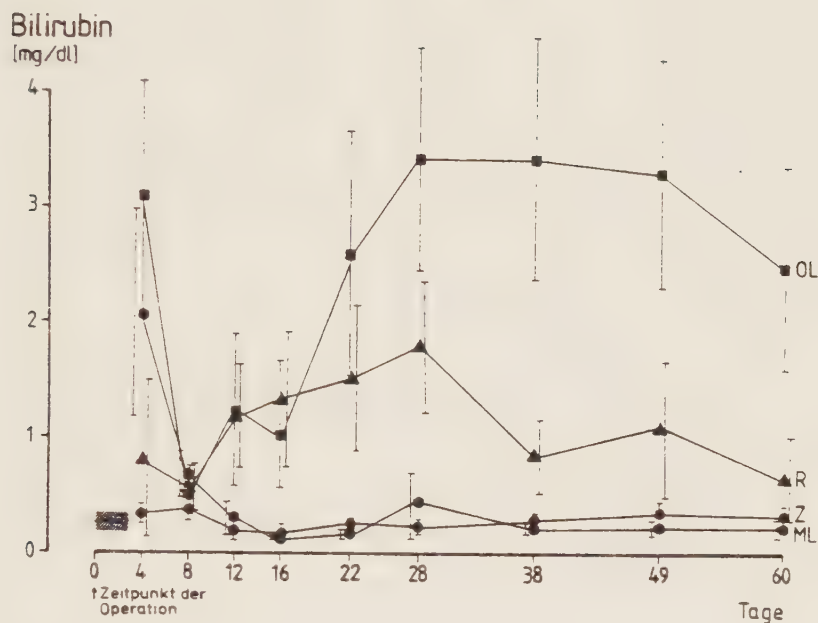
Glutamat-Pyruvat-Transaminase



Symbole siehe Abb. 5, Seite 31

Abb.6 Die Abbildung gibt den Mittelwert und die Standardabweichung der einzelnen Stichproben jedes Meßtages für die GPT wieder (I.U./l). Die Verläufe sind für die vier Operationstechniken dargestellt. Der schraffierte Bereich entspricht den Normwerten der unbehandelten Tiere mit einfacher Standardabweichung. Die Werte der scheinoperierten Tiere lagen für alle postoperativen Meßtage im Normbereich.

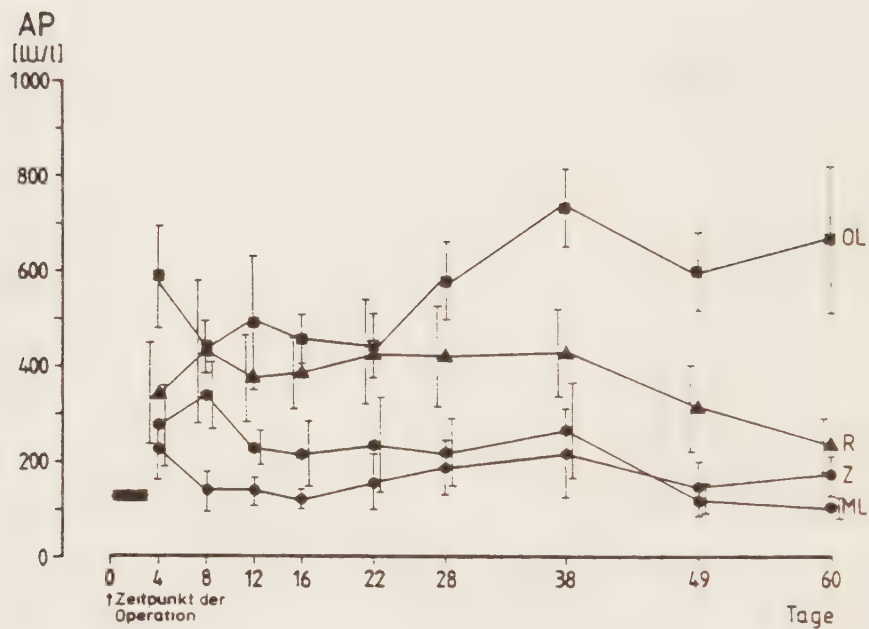
Bilirubin gesamt



Symbole siehe Abb. 5, Seite 31

Abb. 7 Die Abbildung gibt den Mittelwert und die Standardabweichung der einzelnen Stichproben jedes Meßtages für das Gesamtbilirubin im Serum (mg/ dl) wieder. Die Verläufe sind für die vier Operationstechniken dargestellt. Der schraffierte Bereich entspricht dem Mittelwert und der Standardabweichung der unbehandelten und der scheinoperierten Tiere. Die Fallzahl beträgt für jeden errechneten Mittelwert zehn ($n = 10$).

Alkalische Phosphatase



Symbole siehe Abb. 5, Seite 31

Abb. 8 Die Abbildung gibt den Mittelwert und die Standardabweichung der einzelnen Stichproben jedes Messages für die Alkalische Phosphatase im Serum (I.U./l) wieder. Die Verläufe sind für die vier Operationstechniken dargestellt. Der schraffierte Bereich entspricht dem Mittelwert und der Standardabweichung der unbehandelten und der scheinoperierten Tiere. Die Fallzahl beträgt für jeden Mittelwert zehn ($n = 10$).

Die Aufstellung von Enzymquotienten ermöglicht über die Aussagen, die die direkten Meßwerte ergeben, hinaus genauere Angaben bezüglich Ursache und Lokalisation ablaufender Krankheitsprozesse. In der Leberenzymdiagnostik sind in Hinsicht auf die Fragestellung dieser vergleichenden Studie der Transaminasen-Quotient (de RITIS - Quotient) und das Transaminasen/Alkalische Phosphatase-Verhältnis von Bedeutung. Anhand dieser Werte, die in den beiden folgenden Abbildungen dargestellt werden, sollen die Häufigkeit von Einzelzellnekrosen des Lebergewebes und der Grad der Obstruktion der Gallenwege beurteilt werden.

Transaminasen-Quotient (de RITIS)

Dieser Parameter ($\frac{GOT}{GPT}$) ist ein empfindliches Maß für die Schwere von Nekrosen des Leberparenchyms. Ab einer Häufigkeit von 0,2 % nekrobiotischer Hepatozyten führt eine vermehrte Freisetzung der GOT, einem im Gegensatz zur GPT auch intramitochondrial vorkommendem Enzym, zu erhöhten Werten des Quotienten. Die Höhe des Anstiegs korreliert gut mit dem Ausmaß der Schädigung. Selbst wenn die Werte beider Transaminasen im Normbereich liegen, kann mithilfe dieses Quotienten ein hepatzellulärer Schaden erkannt werden.

Transaminasen-Quotient (de RITIS)

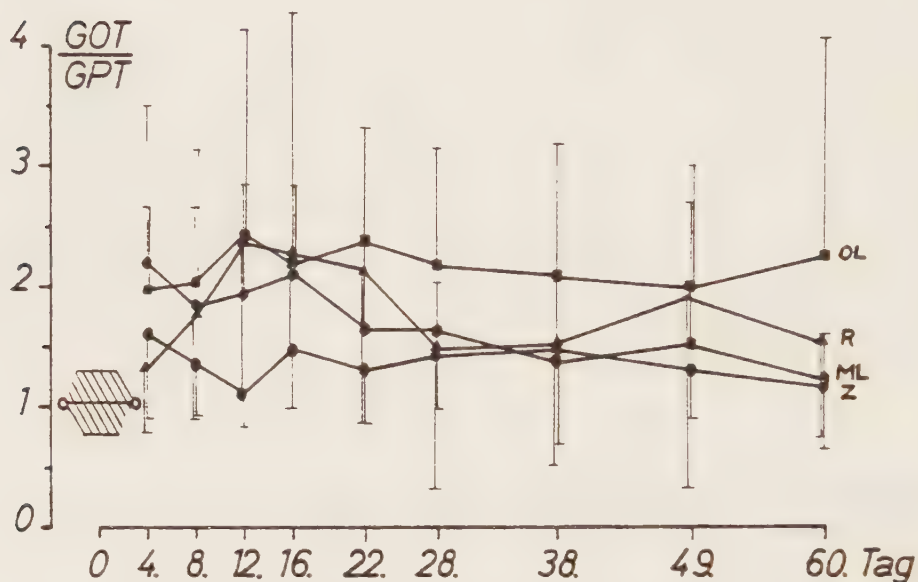


Abb. 9 Die Abbildung gibt den Mittelwert und die Standardabweichung der einzelnen Stichproben jedes Meßtages für den Transaminasen-Quotienten ($\frac{GOT}{GPT}$) wieder. Die Verläufe sind für die vier Operations-Techniken dargestellt. Der schraffierte Bereich entspricht dem Mittelwert und der Standardabweichung der unbehandelten und der scheinoperierten Tiere. Die Fallzahl beträgt für jeden Mittelwert zehn ($n = 10$). Es wurden die gleichen Symbole für die verschiedenen Techniken wie in den vorhergehenden Abbildungen verwendet (siehe Abb. 5, Seite 31). Ein oberhalb des Normbereiches gelegener Wert läßt auf das Vorhandensein von Leberzellnekrosen schließen. Die Höhe des Quotienten läßt auf das Ausmaß der Schädigung schließen.

Transaminasen/Alkalische Phosphatase-Quotient

Erhöhte Werte beider Transaminasen weisen auf die Leber als Herkunftsorgan der vermehrten GOT hin. Ein Isoenzym der Alkalischen Phosphatase ist ebenfalls in den Zellen des Leberparenchyms lokalisiert, wo es durch Schädigung der Membran freigesetzt wird. Entzündliche Prozesse, die von den Gallenwegen ausgehen, wie z. B. Cholangitiden, induzieren die Neubildung und vermehrte Ausschüttung des in den Gallenepithelzellen gebildeten Isoenzym der Alkalischen Phosphatase ins Blut, ohne daß eine Transaminasenfreisetzung aus dem Lebergewebe erfolgt.

Ein o b e r h a l b des Normbereiches gelegener $\frac{GOT+GPT}{AP}$ - Wert spricht deshalb für einen in der L e b e r lokalisierten E n t z ü n d u n g s p r o z e ß bei unauffälligen Gallenwegen, während ein u n t e r h a l b des Normbereiches gelegener Quotient durch einen V e r s c h l u ß oder eine alleinige Entzündung der Gallenwege ohne wesentliche Leberparenchymbeteiligung bedingt ist. Wenn der Prozeß in beiden Organteilen annähernd gleich floride ist, sind die direkten Meßwerte erhöht, der Quotient selbst ist jedoch unauffällig.

Transaminasen/Alkalische Phosphatase-Quotient

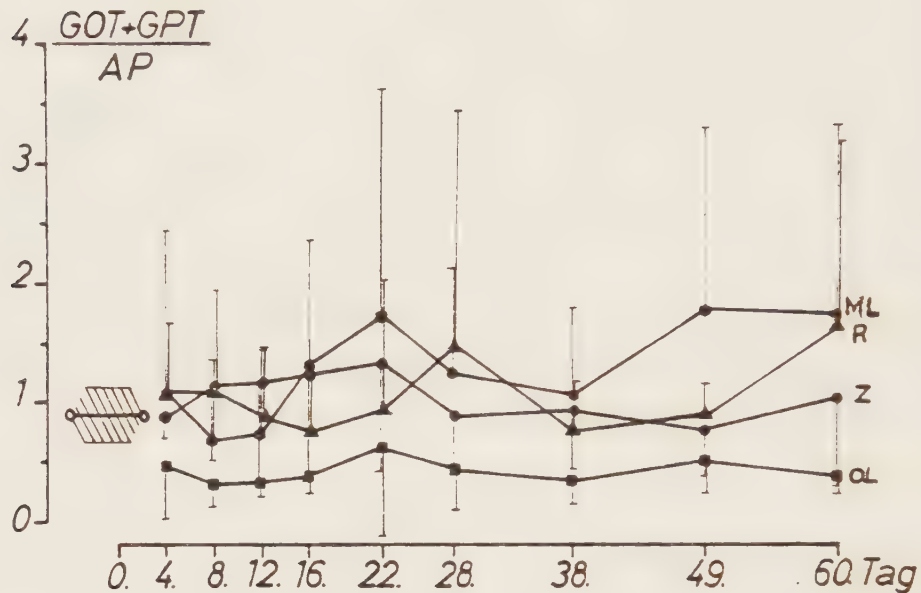


Abb. 10 Die Abbildung gibt den Mittelwert und die Standardabweichung der einzelnen Stichproben jedes Meßtages für den Transaminasen/Alkalische Phosphatase-Quotienten ($\frac{GOT+GPT}{AP}$) wieder. Die Verläufe sind für die vier Operationstechniken dargestellt. Der schraffierte Bereich entspricht dem Mittelwert und der Standardabweichung der unbehandelten und der scheinoperierten Tiere. Die Fallzahl beträgt für jeden Mittelwert zehn ($n = 10$). Symbole siehe Abb. 5, Seite 31.

Ein Wert des Quotienten unterhalb des Normalbereiches spricht für einen Verschuß oder eine isolierte Entzündung der Gallenwege, ein oberhalb gelegener läßt eine Entzündung des Leberparenchyms erkennen.

Die Ergebnisse der direkten Meßwerte (GOT, GPT, Bilirubin und AP, Abb. 5 bis 8) werden im Zusammenhang mit der statistischen Auswertung unter 2.3.5.1. besprochen. Nachfolgend wird kurz auf die Diagramme der beiden Enzymquotienten (Abb. 9 und 10) eingegangen.

Angesichts der Veränderungen des Transaminasenquotienten über den Versuchszeitraum lassen sich die folgenden drei Aussagen treffen:

- Die Techniken "R" und "Z", bei denen die Anastomose über einem Tubus angelegt wird, zeigen unmittelbar postoperativ nur geringfügig erhöhte Werte, ehe die Gruppe "R" bei steigendem Quotientenwert am 12. Tag der Nekrosehäufigkeit der tubusfreien Dünndarm-Durchzugstechniken erreicht.
- Die Technik "Z" läßt im gesamten Verlauf die niedrigsten Werte und die geringsten Schwankungen erkennen. Sie erreicht am 12. Tag den 1-Sigma-Bereich des Normalkollektivs. Innerhalb der ersten 20 Tage sind bei allen Gruppen deutliche Quotientenanstiege zu sehen, die bei der Gruppe "R" bis zum Versuchsende fortbestehen.
- am 60. Tag erreichen die Tiere der Gruppe "ML" den oberen Normwertbereich, während die fortlaufend erhöhten Werte des Kollektivs "OL" die Entwicklung einer Zirrhose vermuten lassen.

Der Transaminasen/Alkalische Phosphatase-Quotient zeigt die über den gesamten Versuchszeitraum bestehende Gallenwegsobstruktion als Ursache der zahlreichen Leberzellnekrosen der Gruppe "OL". Auch in diesem Diagramm weist die Gruppe "Z" den ausgeglichensten Verlauf auf. Die

Mehrzahl der Mittelwerte liegt im 1-sigma-Bereich der Kontrollgruppe, es lassen sich keine sicheren Anzeichen für einen Verschuß der Gallenwege oder Entzündungserscheinungen des Lebergewebes erkennen.

Bei den Techniken "R" und "ML" belegen intermittierende Anstiege des Quotienten Entzündungsprozesse des Leberparenchyms, die bis zum Ende des Versuchsablaufs aktiv bleiben.

Aus den entgegengesetzten Verlaufstendenzen der Quotientenwerte der Gruppen "OL" und "ML" ist zu vermuten, daß die Umhüllung der Choledochusanastomose durch das große Netz in erster Linie Verschußerscheinungen mindert, so daß cholangitisch bedingte Veränderungen des Lebergewebes in den Vordergrund treten. Diese verursachen keine Leberzellnekrosen, die zu einem nennenswerten Anstieg des Transaminasenquotienten führen würden.

Es bleibt zu berücksichtigen, daß aufgrund dieses Transaminasen/Alkalische Phosphatase-Quotienten nur das relative Verhältnis zwischen biliärer Obstruktion und Entzündung des Lebergewebes angegeben werden kann. Zusätzliche Aussagen, z. B. über das Ausmaß der Schädigung, können nur unter Berücksichtigung weiterer Ergebnisse wie der absoluten Höhe der direkten Meßwerte getroffen werden.

2.3.4. Cholangiographien

Es wird für jede Technik ein möglichst repräsentatives Cholangiogramm wiedergegeben. Dabei ist zu beachten, daß bei den Gruppen mit schlechtem Ergebnis oft ausgeprägte Veränderungen gesehen wurden, die wegen der präparativen und röntgentechnischen Schwierigkeiten nicht in ausreichender Qualität photographisch dargestellt werden konnten. Bei der Auswahl der Cholangiographien wurde außerdem Wert darauf gelegt, Aufnahmen mit zum Zeitpunkt der Untersuchung offener biliärer Anastomose zu zeigen.

Technik "OI"

Wie beschrieben, fanden sich bei dieser Gruppe die ausgeprägtesten Veränderungen sowohl im makroskopischen wie im histologischen Befund. Bei sieben Tieren wurde eine Cholangiographie durchgeführt. Dabei gelang nur in einem Fall, den die folgende Abbildung darstellt, der Nachweis eines freien Abflusses ins Duodenum. In den sechs anderen Untersuchungen kamen Gallengangszysten mit einem Volumen bis zu fünf Milliliter zur Darstellung. Dabei war in einem Fall der Gallengang polyzystisch erweitert. Bei der Präparation entleerte sich in der Regel gelblicher Gallenschlamm, der einzelne größere kristalline und zahlreiche feinkörnige Konkremeente enthielt.

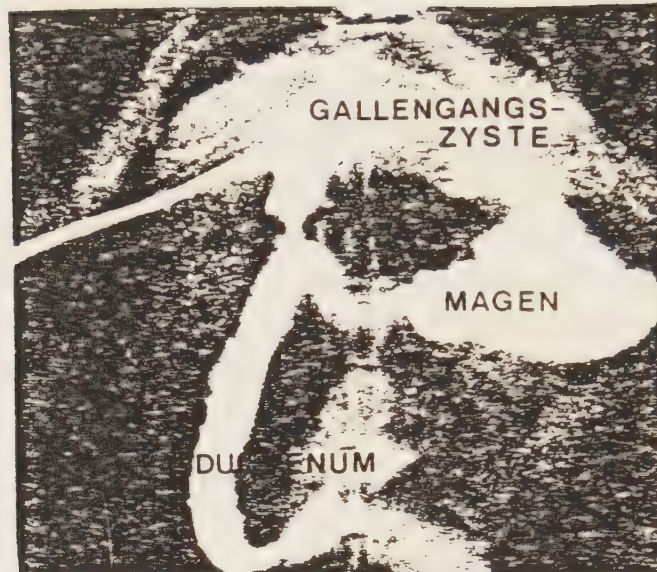


Abb. 11 Cholangiogramm nach Choledocho-Duodeno-
stomie, Originaltechnik nach LEE et al. (1975)

Technik "OL"

Bei der direkten Cholangiographie (die Katheter-
spitze liegt in der Gallengangszyste) kommen ein
zystisch erweiterter Gallengang, Magen und Duode-
num zur Darstellung.

Technik "R"

Es konnten acht Cholangiographien ausgewertet werden.
Der eingelegte Tubus hatte sich bei allen Tieren aus
der Anastomose gelöst und war über das Duodenum abegan-
gen. Die angiographischen Bilder lassen sich in zwei
Gruppen aufteilen. Bei zwei Tieren sind große zystische

Auftreibungen des Gallengangs festzustellen, die erst nach der Injektion von 2,5 ml Kontrastmittel einen fadenförmigen Abfluß ins Duodenum zeigen. Bei den anderen sechs Tieren weisen teilweise plump verdickte Hilusgallengefäße auf abgelaufene Entzündungen und Obstruktionen hin, zum Zeitpunkt der Untersuchung bestand aber über eine breite Anastomose ein guter, spontan einsetzender Galleabfluß. Die Erweiterung der Gallengänge setzt sich häufig bis in die intrahepatischen Abschnitte fort.

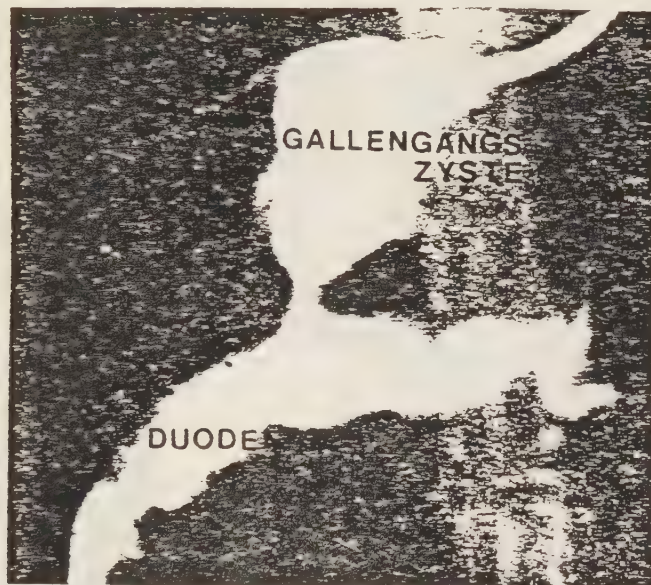


Abb. 12 Cholangiogramm nach Choledcho-Duodenostomie mit 'verlorenem' Drain nach RYAN et al. (1977)

Technik "R"

Bei der direkten Cholangiographie (die Spitze des im rechten oberen Eck sichtbaren Kathéters liegt in der Gallengangszyste) kommen der zystisch erweiterte Gallengang, das Duodenum und die breite, offene Anastomose zur Darstellung.

Technik "Z"

Bei dieser Technik konnten alle zehn Cholangiogramme beurteilt werden. Dabei stellte sich in neun Fällen ein in seinem gesamten Verlauf schlanker Gallengang dar. Eine leichtere Erweiterung trat erst bei der Injektion größerer Kontrastmittelmengen auf, wie sie zur Darstellung von Magen und Duodenum erforderlich sind. Zysten oder Konkremeente konnten weder bei der Inspektion noch radiologisch nachgewiesen werden.

Bei dem abweichenden Befund war der Tubus durch ein Konkrement verlegt. Der Gallengang war um den Tubus spindelförmig erweitert und zeigte einen guten Galleabfluß. Bei allen durchgeführten Untersuchungen ergaben sich für dieses Tier keine Hinweise auf einen Gallestau.



Abb. 13 Cholangiogramm nach Choledocho-Choledocho-
stomie mit 'verlorenem' Drain nach ZIMMERMANN (1979)
Technik "Z"

Es finden sich unauffällige anatomische Verhältnisse.

Technik "ML"

Es konnten acht Cholangiographien ausgewertet werden. Der Abfluß in das Duodenum konnte in zwei Fällen nicht nachgewiesen werden. Auch durch die Inspektion des eröffneten Duodenums ließ sich die Einmündung des Chole-
dochus nicht auffinden.

Die übrigen Cholangiogramme zeigen ein pilzförmiges Bild der Gallengänge, bei dem die breite Kappe den konfluierenden erweiterten Ductus hepatici, der kurze Stiel der breit offenen Anastomose entspricht. In einem Fall kam ein größerer Konkrement Schatten in der Zyste zur Darstellung (siehe die folgende Abbildung 14).

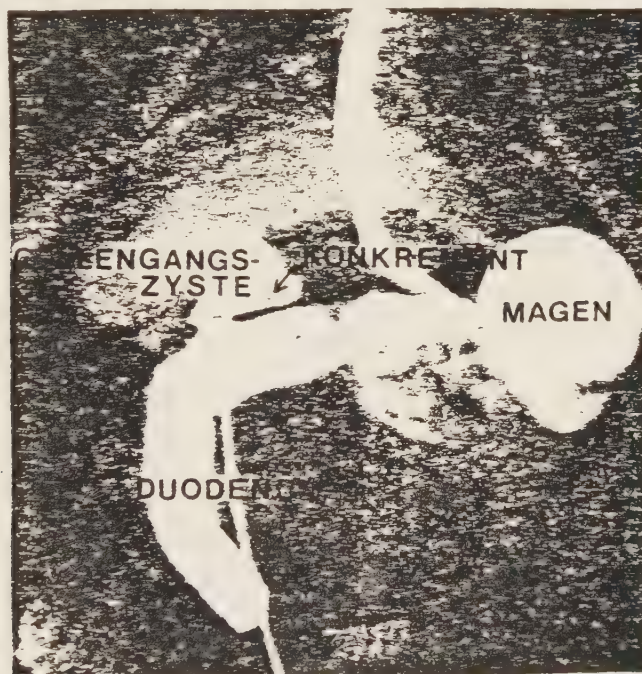


Abb. 14 Cholangiogramm nach Choledocho-Duodenostomie durch Umhüllung mit dem großen Netz modifizierte Technik nach LEE, Technik "ML"
Zur Darstellung kommen eine Gallengangs-
zyste (Lage der Katheterspitze) mit negativem Konkrement-
schatten, Oesophagus, Magen und Duodenum.

2.3.5. Statistische Auswertung

2.3.5.1. Laborchemische Auswertung

Es wurde ein statistischer Vergleich zwischen den vier verschiedenen Operationskollektiven und der Gruppe der scheinoperierten Tiere für jeden untersuchten Laborwert und für jeden Bestimmungstag getrennt durchgeführt. Damit ergaben sich 36 Berechnungen, die nach der Rangvarianzanalyse nach KRUSKAL-WALLIS angestellt wurden (vergleiche 1.2.5., Seite 12/13). Die folgende Abbildung 15 zeigt die Ergebnisse und läßt erkennen, mit welcher Wahrscheinlichkeit die fünf untersuchten Gruppen für jeden Laborwert und Meßtag Unterschiede erwarten lassen.

Kr-W	4.	8.	12.	16.	22.	28.	38.	49.	60.
Bilirubin	●			●		●	●	●	●
GOT	●		●	●	●	●	●	●	●
GPT	●		●	●			●		
AP	●	●	●	●	●	●	●	●	●

- $p < 0,05$
- $p < 0,01$
- $p < 0,001$
- $p < 0,0001$

Abb. 15 Ergebnis der Rangvarianzanalyse nach KRUSKAL-WALLIS, aufgeteilt nach den neun Bestimmungstagen (die Zahlen der obersten Reihe geben den postoperativen Tag an) und den vier untersuchten Laborwerten. Jede Berechnung wurde für die vier Operationsgruppen und die Gruppe der scheinoperierten Tiere mit jeweils zehn Einzelwerten ausgeführt, sodaß jede Rangvarianzanalyse auf 50 Werten basiert.

Die ermittelte Unterschiedswahrscheinlichkeit wird durch die Größe des Punktes dargestellt: Je größer der Durchmesser, umso deutlicher sind die Unterschiede zwischen den fünf verschiedenen Gruppen.

Ein p-Wert von mindestens 0,05 rechtfertigt den direkten Vergleich der Techniken gegeneinander nach DUNN, durch den die Gruppe mit den besten Ergebnissen (und das Signifikanzniveau dieser Aussage) ermittelt werden kann.

Vergleiche dazu die folgenden Abbildungen 16 bis 18.

Von insgesamt 36 angestellten Rangvarianzanalysen zeigen 25 einen signifikanten p-Wert von weniger als 0,05. Dabei erwies sich der Meßwert für die Alkalische Phosphatase als empfindlichster Parameter. Es ergab sich an jedem der neun Bestimmungstage ein aussagekräftiger p-Wert unterhalb des 5 % Niveaus. Mit abnehmenden Unterschieden zwischen den einzelnen Operationsgruppen folgen die GOT, das Bilirubin und die GPT. Letztere zeigte nur an vier von neun Bestimmungstagen signifikante p-Werte.

Am 4. Tag differierten die Ergebnisse der einzelnen Stichproben am deutlichsten, während am nächstfolgenden Bestimmungstag (8. postoperativer Tag) die geringsten Unterschiede festzustellen waren. Allein die Alkalische Phosphatase zeigte einen signifikanten p-Wert ($p < 0,01$). An den nächsten drei Untersuchungstagen nehmen die Unterschiede wieder deutlich zu und bleiben in der zweiten Hälfte des Versuchszeitraums annähernd konstant erhalten.

Wir erklären uns diesen Verlauf durch die unterschiedlich schnell einsetzende , unmittelbar postoperative Erholung. Diese ist bei den Techniken "Z", "ML" und dem Vergleichskollektiv "N" am 4. Tag zumindest teilweise erfolgt, während hohe Labordaten bei den Gruppen "OL" und "R" den verzögerten Ablauf belegen.

Der Anstieg des Meßwerte ab dem 12. Tag, verursacht durch das bei einigen Techniken gehäufte Auftreten biliärer und hepatischer Komplikationen, läßt die Unterschiede zwischen den einzelnen Techniken wieder deutlicher hervortreten. Tiere, bei denen schon früher Komplikationen auftraten, starben zumeist vor dem Ende des Versuchszeitraums und gingen daher nicht in diese Untersuchung

ein. Deshalb weisen alle Techniken am 8. postoperativen Tag relativ günstige serumchemische Werte und geringe Unterschiede gegeneinander auf.

In den Fällen, in denen ein p-Wert von weniger als 0,05 erreicht wurde, wurden die fünf Stichproben durch den Z-Test nach DUNNS geprüft. Dabei werden je zwei Stichproben (entsprechend den Operationsgruppen) einzeln gegeneinander verglichen, es ergeben sich somit zehn direkte Vergleiche pro Rangvarianzanalyse. Die Bewertung des ermittelten χ^2 -Wertes erfolgte zweiseitig. Dadurch gibt der Test Aufschluß, welche der beiden Gruppen die niedrigeren Werte und somit das bessere Versuchsergebnis erzielte. Der zugehörige p-Wert zeigt die Wahrscheinlichkeit dieser Aussage an.

Die Tabelle 4 gibt eine Übersicht über das Ergebnis aller direkten Vergleiche. Wies eine Gruppe mit einer Signifikanz von $p < 0,05$ das bessere Ergebnis auf, wurde sie mit (+) positiv bewertet, die unterlegene Gruppe erhielt ein (-) negatives Vorzeichen. Subtrahiert man von der Anzahl der positiv entschiedenen Vergleiche die der negativen, entspricht die Höhe der ermittelten Differenz dem Erfolg der angewendeten Technik. Der höchste Wert ist demnach für das Vergleichskollektiv "N", der größte Betrag mit negativem Vorzeichen für die Technik mit den schlechtesten Laborergebnissen zu erwarten. Es läßt sich eine Rangordnung der verschiedenen Gruppen aufstellen. Dabei erhält die Gruppe, die die meisten Vergleiche für sich entscheiden konnte, die Platzziffer 1.

PLATZ- ZIFFER	TECHNIK	ANZAHL DIREK- TE VERGLEICHE	NICHT SIGNIFIKANT	ERGEBNIS		DIFFE- RENZ
				POSITIV	NEGATIV	
1.	N	144	85	56	3 ⁺	53
2.	Z	144	96	44	4 ⁺	40
3.	ML	144	108	27	9 ⁺	18
4.	R	144	85	4 ⁺	57	-53
5.	OL	144	72	7 ⁺	65	-58
Summe		720	444	138	138	0

Tabelle 4 Rangfolge der einzelnen Techniken im direkten Vergleich nach DUNNS (Z-Test) aufgrund der serumchemischen Ergebnisse für alle postoperativen Bestimmungstage.

Zu den Abkürzungen der Techniken vergleiche Tabelle 3, Seite 25.

⁺ Die in der Tabelle mit einem ⁺ versehenen Zahlen scheinen der aufgestellten Reihenfolge zu widersprechen, doch sind sie bei der zugrundegelegten Irrtumswahrscheinlichkeit von fünf Prozent durch die angewendete statistische Methode bedingt. . Einer fünfprozentigen Irrtumswahrscheinlichkeit entsprechen bei 720 direkten Vergleichen 36 falsche Aussagen. Die Summe der mit ⁺ bezeichneten Zahlen beträgt jedoch nur 27. Außerdem wurden die Ergebnisse der GPT mit berücksichtigt, die kaum mit dem Operationserfolg korrelierten. Bei diesem Enzym ergaben sich auch die meisten Abweichungen von der oben dargestellten Rangordnung.

Der Unterschied zwischen den scheinoperierten Tieren (Kollektiv "N") und den nach Technik "Z" behandelten ist nach den serumchemischen Ergebnissen nur gering. Die Gruppe "ML" liegt mit einer positiven Differenz (+18) noch deutlich über dem Durchschnitt aller Versuchstiere. Die Resultate der beiden Gruppen "R" und "OL" sind nach den laborchemischen Meßwerten annähernd gleich unbefriedigend.

Die folgenden Abbildungen 16 bis 18 geben die Einzelergebnisse der direkten Vergleiche nach DUNNS (Z-Test) wieder, deren Übersicht in Tabelle 4 dargestellt wurde. Es wurde die gleiche graphische Auftragung des p-Wertes wie in Abbildung 15 gewählt, sodaß sich an Häufigkeit und Größe der Punkte ablesen läßt, wie deutlich sich die beiden verglichenen Techniken unterscheiden.

Das linke obere Kästchen gibt an, welche zwei Gruppen miteinander verglichen werden. Dabei zeigt die erstgenannte das bessere Ergebnis, die durch das angewendete statistische Verfahren gelegentlich auftretenden Umkehrungen der Reihenfolge sind durch einfache Kreise, deren Durchmesser ebenfalls dem p-Wert entspricht, gekennzeichnet (vergleiche dazu auch die mit + bezeichnete Anmerkung in Tabelle 4, Seite 50 unten).

- $p < 0,1$
- $p < 0,05$
- $p < 0,01$
- $p < 0,001$
- $p < 0,0001$

N / Z	4.	8.	12.	16.	22.	28.	38.	49.	60.
Bilirubin		•							
GOT									
GPT			•						
AP									

N / ML	4.	8.	12.	16.	22.	28.	38.	49.	60.
Bilirubin	○	•							
GOT	●					•	•		
GPT			•						
AP		•	•						

N / R	4.	8.	12.	16.	22.	28.	38.	49.	60.
Bilirubin		•	•		•	•	•	•	•
GOT		•	•	•	•	•	•	•	•
GPT						•		•	
AP		•	•	•	•	•	•	•	

N / OL	4.	8.	12.	16.	22.	28.	38.	49.	60.
Bilirubin	●	•			•	•	•	•	•
GOT	•		•	•	•	•	•	•	•
GPT		○	○						
AP	•	•	•	•	•	•	•	•	•

Abb. 16 Direkte Vergleiche nach DUNN'S (Z-Test)
Erläuterungen siehe Seite 55

- $p < 0,1$
- $p < 0,05$
- $p < 0,01$
- $p < 0,001$
- $p < 0,0001$

Z / ML	4.	8.	12.	16.	22.	28.	38.	49.	60.
Bilirubin				°					
GOT									
GPT			°						
AP		•							

Z / OL	4.	8.	12.	16.	22.	28.	38.	49.	60.
Bilirubin	•					•	•	•	•
GOT	•		•	•	•	•	•	•	•
GPT				•			•		
AP	•	•	•	•	•	•	•	•	•

Z / R	4.	8.	12.	16.	22.	28.	38.	49.	60.
Bilirubin						•			•
GOT			•	•	•	•	•	•	•
GPT	•			•	•	•		•	
AP		•	•		•	•	•		

Abb. 17 Direkte Vergleiche nach DUNNS (Z-Test).
Erläuterungen siehe Seite 55.

- $p < 0,1$
- $p < 0,05$
- $p < 0,01$
- $p < 0,001$
- $p < 0,0001$

ML / R	4.	8.	12.	16.	22.	28.	38.	49.	60.
Bilirubin	○			●		●			•
GOT			●	•				•	
GPT		•	●	•	•			●	
AP				•	•	•		•	

ML / OL	4.	8.	12.	16.	22.	28.	38.	49.	60.
Bilirubin						•	•	•	•
GOT				•				•	
GPT								•	
AP	•		•	•	•	•	•	•	•

R / OL	4.	8.	12.	16.	22.	28.	38.	49.	60.
Bilirubin	●								
GOT			○						
GPT		○	○						
AP	•						○	○	•

Abb. 18 Direkte Vergleiche nach DUNNS (Z-Test)
Erläuterungen siehe Seite 55.

Erläuterung zu den Abbildungen 16, 17 und 18

Die Abbildungen stellen, analog Abb. 15, Seite 47 (Rangvarianzanalyse nach KRUSKAL-WALLIS), die daran anschließenden direkten Vergleiche nach DUNNS (Z-Test) dar, aufgeteilt nach den neun Bestimmungstagen und den vier untersuchten Laborwerten (die Zahlen der obersten Reihe geben den postoperativen Tag an.). Jede Berechnung wurde für die fünf Versuchsgruppen mit jeweils zehn Einzelwerten ausgeführt. Damit ergeben sich zehn verschiedene Vergleichspaarungen, die im linken obersten Kästchen angegeben werden; die erstgenannte Gruppe zeigt dabei das bessere Ergebnis (vergleiche Tab. 4, Seite 50).

Der ermittelte p-Wert für die Unterschiedswahrscheinlichkeit wird durch die Größe des Punktes dargestellt: je größer der Durchmesser, umso deutlicher unterscheiden sich die Werte der beiden verglichenen Gruppen. Die Bewertung wurde zweiseitig durchgeführt: Bei Überlegenheit der erstgenannten Gruppe gegenüber dem Vergleichspartner wird der p-Wert als Punkt dargestellt, im anderen Fall symbolisiert ein Ring entsprechenden Durchmessers die Unterschiedswahrscheinlichkeit.

Ergab sich kein signifikanter Wert, blieb das Kästchen leer.

Die Abbildung 16 stellt die einzelnen Operationstechniken dem Kontrollkollektiv der scheinoperierten Tiere gegenüber, Abbildung 17 vergleicht die Technik "Z" mit den anderen drei Operationsverfahren, Abbildung 18 enthält die übrigen Vergleiche.

Zu den Abkürzungen vergleiche Tabelle 3, Seite 25 sowie Operationstechniken 2.2.6., Seite 13 bis 20 .

Besonders hingewiesen sei auf die Vergleiche der einzelnen Anastomosentechniken mit der Gruppe der scheinoperierten Tiere "N" (Abb.16), die die in Tabelle 4 aufgestellte Reihenfolge verdeutlichen.

In Hinblick auf die Fragestellung der Arbeit sind auch die Gegenüberstellungen der Technik "Z" mit den anderen Techniken, die die Abbildung 17 gibt, von Interesse. In Abbildung 18 ist am direkten Vergleich der Gruppen "ML" und "OL" zu erkennen, welche Bedeutung die Umhüllung der Gallengangsanastomose durch das große Netz für die Verbesserung des Operationserfolges besitzt.

Die Rangvarianzanalyse nach KRUSKAL-WALLIS wurde auch für den Verlauf der serumchemischen Werte im Versuchszeitraum, getrennt nach den vier Meßparametern, durchgeführt. Es ergab sich jedoch, von wenigen Ausnahmen bei der Alkalischen Phosphatase abgesehen, kein signifikanter Zusammenhang.

2.3.5.2. Histologisches Ergebnis - statistische Auswertung

Die statistische Auswertung des Punkteergebnisses der histologischen Untersuchung wurde ebenfalls nach der Rangvarianzanalyse nach KRUSKAL-WALLIS (H-Test) vorgenommen. Dabei ergab sich eine Unterschiedswahrscheinlichkeit von $p < 0,01$ zwischen allen Gruppen. Es wurde die Gesamtzahl der jedem Präparat zugesprochenen Bewertungspunkte (maximal 18 Punkte möglich) der 45 histologischen Einzelbefunde zugrundegelegt.

Der daraufhin durchgeführte direkte Vergleich zwischen den einzelnen Operationsgruppen nach dem Z-Test (DUNNS)

wurde ebenfalls zweiseitig vorgenommen und brachte folgende Ergebnisse:

Technik	"Z" gegen "ML"	$p < 0,05$
Technik	"Z" gegen "R"	$p < 0,01$
Technik	"Z" gegen "OL"	$p < 0,001$

Die anderen möglichen Vergleiche "ML"- "R", "ML"- "OL" und "R"- "OL" erreichten das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ nicht.

Die p-Werte im Vergleich mit der Kontrollgruppe "N" entsprachen denen der Technik "Z", zwischen den Gruppen "N" und "Z" ergab sich kein signifikanter Unterschied. Die erstgenannte Technik wies immer das bessere Ergebnis auf.

Bei der Auswertung des histologischen Befundes bestätigt sich die aufgrund der laborchemischen Untersuchungen erstellte Rangfolge (siehe Tabelle 4) im Ergebnis der verschiedenen Operationstechniken.

3. Diskussion und Beurteilung

3.1. Choledocho-Duodenostomie nach LEE et al. (1975) Technik "OL"

Die Nachteile der von LEE et al. angegebenen Technik haben sich im Verlauf dieser Untersuchung bestätigt. Die hohe postoperative Letalität innerhalb von 60 Tagen und die häufig auftretenden heftigen, wenn auch nicht zum Tode führenden ascendierenden Cholangitiden, die eine Beurteilung zellulärer Abstoßungsreaktionen bei der orthotopen Lebertransplantation unmöglich machen können, vermindern Aussagekraft und Effizienz des Modells. Wie das Diagramm des Transaminasenquotienten (de RITIS) zeigt, laufen während des gesamten Versuchszeitraums ausgedehnte nekrotische Prozesse im Leberparenchym ab, die das histologische Bild des zirrhotischen Umbaus mit starker Gallengangsproliferation und ausgedehnten Entzündungszeichen bewirken (vergleiche die Abbildungen 4, Seite 26 und 9, Seite 36).

Die Ursache dieser Vorgänge wird in der ständig offenen Verbindung zwischen Choledochusstumpf und Duodenum nach Umgehung des papillären Sphinkters gesehen. T.UEDA et al. ziehen aus ihrer vergleichenden Studie zur Gallenwegsrekonstruktion bei der menschlichen Lebertransplantation die Folgerung:

"Um eine Infektion zu verhindern, erfordert die beste Technik der Gallengangsrekonstruktion die Funktion des Sphinkter Oddi aufrechtzuerhalten."

Diese Aussage läßt sich auch auf die orthotope Lebertransplantation der Ratte übertragen. Die Verkürzung des Choledochus bei der Technik nach LEE (Gruppe "OL" und "ML") begünstigt das Aufsteigen von Infektionen in

die Leber. Als weitere Teilursachen treten hinzu die präformierte Stenose am Durchtritt des Gallengangs durch die Duodenalwand, sowie die Konkrementbildung als Folge des der Choledochuswand lokalisierten Entzündungsprozesses, wodurch der Abfluß des Gallensekretes zusätzlich erschwert wird und über einen Rückstau die intrahepatischen Gallenwege geschädigt werden. Die fehlende arterielle Versorgung des proximalen Gallengangsstumpfes wird als Grund der verminderten Resistenz gegen entzündliche Vorgänge sowie gegen die tryptische Aktivität des Duodenalsekretes und die Zugbeanspruchung, der der Choledochus durch das mobilisierte Duodenum ausgesetzt ist, angesehen. Auch LEE hat diese Gefahr erkannt und in einer späteren Arbeit vorgeschlagen, die Anastomose durch ein lang belassenes Fadenende der A. hepatica Ligatur zu zügeln und spannungsfrei zu lagern.

3.2. Modifizierte Choledocho-Duodenostomie nach LEE durch Umhüllung mit dem großen Netz, Technik "ML"

Die Modifikation des Originalverfahrens durch Umhüllung der Anastomose und des Choledochus mit dem großen Netz setzt vor allem an den zuletzt genannten Teilursachen für einen operativen Mißerfolg ein. Durch das Einwachsen kleiner Gefäße erfolgt schon nach wenigen Tagen eine bessere arterielle Versorgung des Gallengangs sowie durch eine strangförmige Verwachsung des Choledochus mit dem großen Netz ein Schutz gegen mechanische Beanspruchung der Anastomose und eine Deckung und Begrenzung auftretender Entzündungsprozesse. Selbst bei Wandnekrosen, die sonst durch eine gallige Peritonitis rasch zum Tod des Versuchstieres führen würden,

kann sich nach einer Penetration ins große Netz über eine Abkapselung des Herdes wieder ein ausreichender Galleabfluß und ein Abklingen der Infektion entwickeln.

Die Ergebnisse dieser modifizierten Technik bleiben trotz der gegen Ende des Versuchszeitraums teilweise Leberfunktionswerte unbefriedigend. Die postoperative Erholung vollzieht sich nur verlangsamt, der stark erhöhte Transaminasenquotient (Abbildung 9) bis einschließlich des 12. postoperativen Tages weist in dieser für die Beurteilung rasch einsetzender Abstoßungsreaktionen entscheidenden Zeit auf ausgeprägte Lebernekrosen hin, die in keinem Zusammenhang mit dem immunologischen Geschehen stehen. Die histologische Untersuchung zeigt auch am Versuchsende nur in 14 Prozent ein normales Bild, 24 von 36 Einzelbefunden beschreiben leichte, die restlichen sieben schwere Veränderungen in der Leberbiopsie. Auch die hohe postoperative Letalität belastet die Anwendung dieses Verfahrens bei der orthotopen Lebertransplantation. Durch den zusätzlichen Operationsschritt der Netzhüllung werden Häufigkeit und Schwere der Komplikationen zwar gemindert, die entscheidenden Faktoren für die Mißerfolge bei der Standardtechnik nach LEE (Ausfall des Sphinkters mit duodenalem Reflux, präformierte Stenose am Durchtritt durch die Duodenalwand im weiteren Verlauf, Verkürzung des Choledochus mit Verlagerung des Dünndarms) als Ursache aufsteigender Cholangitiden bleiben erhalten.

3.3. Choledocho-Duodenostomie mit 'verlorenem' Drain nach RYAN et al. (1977), Technik "R"

Die guten Ergebnisse, die RYAN et al. in ihrer Arbeit beschrieben, bestätigten unsere Untersuchungen nicht. Die Leberfunktionswerte lagen zwar meist unter denen der Gruppe "OL", die das schlechteste Resultat erzielte, auch Cholangiographie, pathologischer Befund und postoperative Letalität zeigten günstigere Ergebnisse, doch waren die Unterschiede zu den anderen Operationsgruppen und zu der Gruppe der scheinoperierten Tiere erheblich. Die statistische Auswertung der histologischen Untersuchung und der laborchemischen Werte ergab im direkten Vergleich der Techniken "R" und "OL" (außer für Bilirubin am 4. und die Alkalische Phosphatase am 60. postoperativen Tag) keine signifikanten Verbesserungen. Die pathologischen Befunde beschreiben im wesentlichen Veränderungen, die denen der Gruppe "OL" gleichartig sind. Über die gesamte Versuchsdauer erreichten die Tiere in keinem Fall die präoperativen Ausgangsbefunde, wie dies in der Untersuchung von RYAN et al. schon in der ersten Kontrolle eine Woche nach dem Eingriff die Regel war.

Die unterschiedlichen Ergebnisse mögen sich aus dem andersartigen Versuchsaufbau beider Experimente erklären. Vor der Reanastomosierung unterband RYAN operativ den Choledochus für zwei Wochen, sodaß dieser Versuch die Regeneration einer schweren, durch Gallerückstau bedingten Leberschädigung untersucht. Da die bei der orthotopen Lebertransplantation auftretende Situation nicht imitiert werden sollte, wurde die arterielle Leberversorgung nicht unterbrochen.

3.4. Choledocho-Choledochostomie mit 'verlorenem'
Drain nach ZIMMERMANN et al. (1979)
Technik "Z"

Nach den vorliegenden Ergebnissen hat sich die Überlegung den anatomischen Verlauf der Gallendrainage wiederherzustellen im Experiment bewährt. Der Teflontubus bietet den zusätzlichen Vorteil, die Anastomose gegen narbige Strikturen zu schützen, sofern der Drain lange genug liegenbleibt. Dies zeigt sich auch bei der Technik "R" an dem im Normalbereich liegenden Transaminasen/ Alkalische Phosphatase - Quotienten am 4. postoperativen Tag vor der vermutlichen Dislokation des Tubus. Zusätzlich dichtet der 'verlorene' Drain die Anastomose gegen den Übertritt galligen Sekretes in die Peritonealhöhle ab. Auch die Umhüllung durch das große Netz stellt hier einen wesentlichen Schutz dar. Auf die große Bedeutung dieser einfach durchzuführenden operativen Maßnahme wurde schon bei der Beurteilung der Technik "ML" unter 3.2., Seite 59 f. eingegangen.

Die postoperative Erholung erfolgte bei der Gruppe "Z" am schnellsten, wobei die geringe operative Traumatisierung (keine Eröffnung des Duodenums notwendig) diesen Prozeß begünstigt. Die Laborwerte erreichten zumeist zwischen dem 8. und 16. postoperativen Tag den oberen Bereich der Normalwerte, in dem sie bis zum Ende des Beobachtungszeitraums verbleiben. Der glatte Kurvenverlauf sowie die relativ geringen Standardabweichungen zeigen, daß eingetretenen Komplikationen (wie etwa in einem Fall die nachgewiesene Obstruktion des Tubus durch ein Konkrement) rasch und ohne eine zurückbleibende Schädigung überwunden werden können. Wichtig ist

ferner, daß diese Technik vor allem in den am meisten aussagenden Untersuchungen die besten Ergebnisse erzielt. Hier sind von den serumchemischen Untersuchungen die GOT und die Alkalische Phosphatase zu nennen, die sich als empfindlichste Meßgrößen erwiesen haben, sowie die für die Anwendbarkeit der Technik bedeutende histologische Beurteilung. Die Mehrzahl der histologischen Leberbefunde war unauffällig (23 von 40 Einzelbefunden), die restlichen Biopsien zeigten nur leichte Veränderungen. In jedem einzelnen Fall wären die Erkennung und Beurteilung zellulärer immunologischer Reaktionen auf ein Transplantat möglich gewesen. Das Ergebnis der Cholangiographie verdeutlicht, wie weit die postoperativen Verhältnisse denen vor dem Eingriff nahekommen.

3.5. Ergebnisse der Anwendung der Choledocho-Choledochostomie nach ZIMMERMANN (Technik "Z") bei der OLT

Wie die Untersuchung von ZIMMERMANN (1982) nachweist, lassen sich die Ergebnisse dieses autologen Modells auf die orthotope Lebertransplantation übertragen. Bei je 35 an PVG- und BN-Inzuchtratten vorgenommenen isologen Transplantationen nach den Techniken "OL" und "Z" ergab sich eine Operationsletalität von 37,1 bzw. 17,1 Prozent bei beiden Gruppen. Den Ablauf des Versuches innerhalb des Beobachtungszeitraums von 60 Tagen gibt die folgende Abbildung 19 wieder.

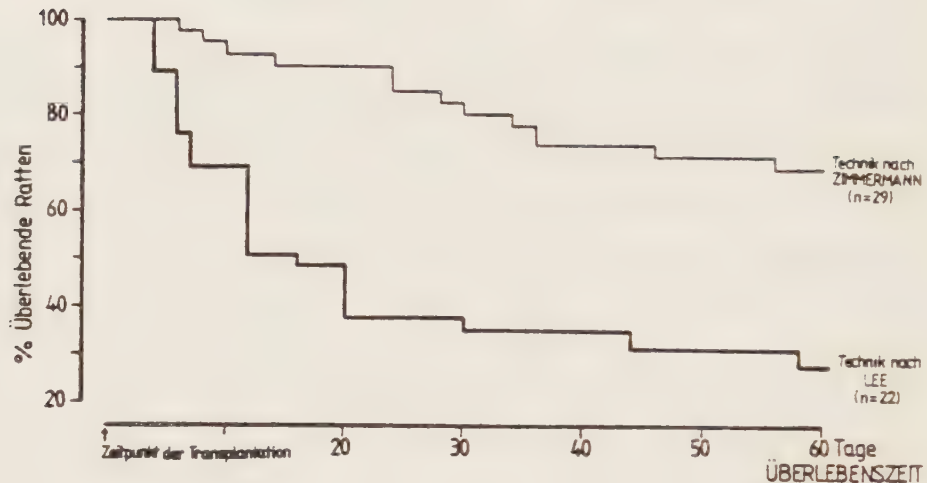


Abb. 19 Überlebensstatistik isogener Lebertransplantationen, ausgeführt nach der Originaltechnik nach LEE (Technik "OL") und der Choledocho-Choledocho-stomie mit 'verlorenem' Drain nach ZIMMERMANN (Technik "Z"), entnommen aus ZIMMERMANN, 1982

In beiden Techniken wurden je 35 Transplantationen an PVG- und BN-Inzuchtratten vorgenommen. In den ersten 48 Stunden nach dem Eingriff verstarben in der Gruppe "Z" sechs Tiere (17,1 %), in der Gruppe "OL" dreizehn (37,1 % aller operierten Tiere). Das Diagramm zeigt den Verlauf zwischen dem dritten und 60. postoperativen Tag, wobei die Gruppenstärke nach 48 Stunden (Technik "Z" 29, Technik "OL" 22 Tiere) als Bezugsgröße gewählt wurde.

3.6. Weitere Anwendungsmöglichkeiten der Choledocho-Choledochostomie

Die Anwendbarkeit der Choledocho-Choledochostomie ist nicht auf die Lebertransplantation beschränkt. Wegen der geringen Beeinflussung der Leberfunktion, wie sie bei der Anastomosentechnik "Z" zu beobachten war, kann sie auch zur Untersuchung von Stoffwechselvorgängen, die an den entero-hepatischen Kreislauf gekoppelt sind und eine schonende Methode zur intermittierenden Unterbrechung des Galleabflusses erfordern, eingesetzt werden. Da bei diesem Verfahren der Ductus choledochus in seiner vollen Länge erhalten bleibt (bei der orthotopen Lebertransplantation lassen sich sogar Längendifferenzen bis zu einem Zentimeter ausgleichen, ohne daß das Duodenum verlagert werden muß), läßt sich die Reanastomosierung des Gallengangs aus operationstechnischer Sicht mehrmals wiederholen.

4. Choledocho-Choledochostomie, Einstülptechnik ohne Tubus nach GRANTZOW

Dieses Verfahren (im folgenden auch als Technik "G" bezeichnet) wurde von einem Mitarbeiter des Labors im Verlauf des Versuches entwickelt und unter den gleichen Bedingungen, wie sie unter 2.2., Seite 8 ff dargestellt sind, erprobt.

Methodik und Resultate sollen nun gesondert und weitgehend anhand typischer Einzelbefunde beschreiben werden, da die uneinheitlichen Ergebnisse eine statistischen Auswertung nicht sinnvoll erscheinen lassen, diese Technik erst nachträglich in den Versuch aufgenommen wurde und nur zwei Tiere die Versuchsdauer von 60 Tagen überlebten.

4.1. Operationstechnik

Das Vorgehen entspricht bis einschließlich der Präparation des Ductus choledochus der beschriebenen Choledocho-Choledochostomie mit 'verlorenem' Drain (Technik "Z"; siehe unter 2.2.6.4., Seite 18). Die A. hepatica wird ebenfalls ligiert. Der Gallengang wird etwa einen Zentimeter unterhalb des Zusammenflusses der Ductus hepatici glatt durchtrennt und der distale Stumpf mithilfe einer ins Lumen eingeführten Pinzette leicht gedehnt. Unter dem Mikroskop werden nun zwei Zugnähte, wie in der Abb. 20 dargestellt, mit Vicrylfäden (10-0) angelegt und locker geknüpft. Die Einstichstelle sollte wenige Millimeter vom Schnitttrand entfernt sein. Unter leichtem Zug an den lang belassenen Fadenenden schiebt sich der proximale Stumpf teleskopartig in den leicht geweiteten distalen, bis die

zugehörigen Einstichstellen übereinanderliegen. Die Knoten werden festgezogen und die Fäden gekürzt. Die Anastomose wird mit dem mobilisierten Netz umhüllt und der Eingriff wie bei den anderen Methoden beschrieben beendet.

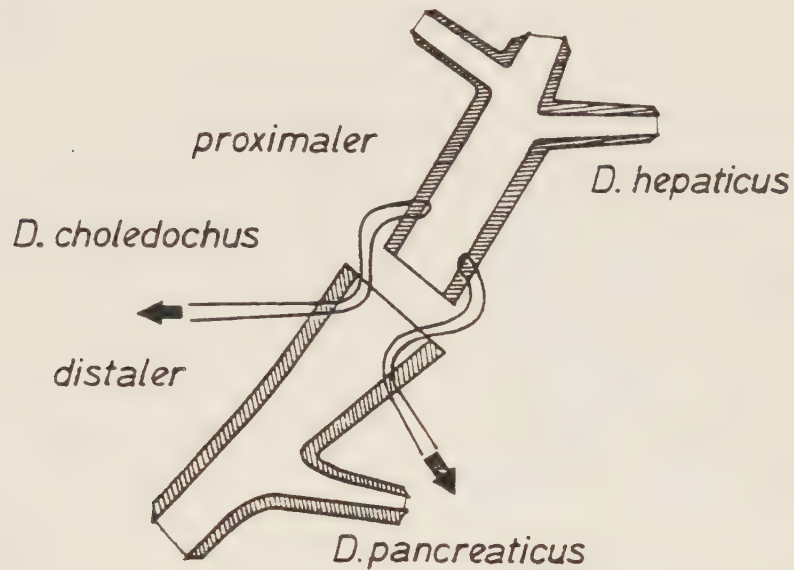


Abb. 20 Choledocho-Choledochostomie, Einstülptechnik ohne Tubus nach GRANTZOW

Die Skizze zeigt den erweiterten distalen Gallengangsstumpf und den Verlauf der Zug- und Haltenähte.

4.2. Ergebnisse

4.2.1. Versuchskollektiv und postoperative Letalität

Insgesamt wurden 14 männliche DA-Ratten operiert. Drei verstarben in der unmittelbar postoperativen Phase von 48 Stunden, neun Tiere erreichten Überlebenszeiten zwischen sechs und 59 Tagen. Lediglich zwei Tiere beendeten den Versuch und konnten cholangiographiert werden. Auch von drei verstorbenen Tieren wurde Lebergewebe zur histologischen Beurteilung entnommen. Die Tabelle 5 zeigt für alle Tiere dieser Gruppe Überlebenszeit, die durchgeführten Untersuchungen und das kurzgefaßte Ergebnis der makroskopischen Beurteilung.

4.2.2. Laborchemische Ergebnisse

Es wurden die Werte für die Serumkonzentration der Enzyme GOT, GPT und Alkalische Phosphatase sowie das Gesamt-Bilirubin an den gleichen postoperativen Bestimmungstagen wie bei den anderen Techniken ermittelt. Bis einschließlich des 28. Tages nach dem Eingriff beträgt der Stichprobenumfang sieben Werte, da die innerhalb der ersten Woche verstorbenen Tiere nicht berücksichtigt wurden. Für den 38. Tag stehen nach Ausscheiden des Tieres "G"8 nur mehr sechs Werte zur Verfügung. Die Meßwerte der beiden überlebenden Ratten liegen am 60. postoperativen Tag alle im Normbereich.

Die Abb. 21 und 22 zeigen den Verlauf der Serumkonzentration der GOT und GPT bzw. der Alkalischen Phosphatase und des Gesamtbilirubin bis zum 38. postoperativen Tag.

RATTE NR.	STERBE- TAG	CHOLANGIO- GRAMM s. 4.2.4.	HISTO- LOGIE 4.2.3.2.	MAKROSKOPISCHER BEFUND siehe auch 4.2.3.1.
"G"1	über 60.	+	+	ausführlich unter 4.2.4.
2	6.	o	o	o
3	1.	o	o	o
4	7.	o	o	o
5	7.	o	o	o
6	6.	o	o	o
7	59.	o	+	-volumenreicher, blutiger Aszites, Portalvenen ge- staut, Leber hart u. kno- tig, eitrig-streifig
8	37.	o	o	-Veränderungen wie "G"7
9	49.	o	+	-kirschgroße Gallengangs- zyste mit gelbl.granu- liertem Inhalt, kein As- zites, Splenomegalie
10	1.	o	o	o
11	45.	o	+	-walnußgroße Zyste mit seröser Flüssigkeit, Le- ber gelb und hart
12	über 60.	+	+	ausführlich unter 4.2.4.
13	39.	o	o	-kirschgroße Zyste, fein- knotig zirrh. Leber
14	1.	o	o	o

Tab. 5 Übersicht über alle Tiere, an denen eine Choledoch-Choledochostomie in der Einstülpstechnik ohne Tubus vorgenommen wurde. Sie gibt den Sterbetag und den makroskopischen Befund wieder und zeigt die durchgeführten Untersuchungen. Zusätzlich wurden am 4., 8., 12., 16., 22., 28., 38., 49. und 60. Tag GOT, GPT, AP und das Gesamt-Bilirubin im Serum bestimmt.

Glutamat-Oxalazetat-Transaminase und
Glutamat-Pyruvat-Transaminase (Gruppe "G")

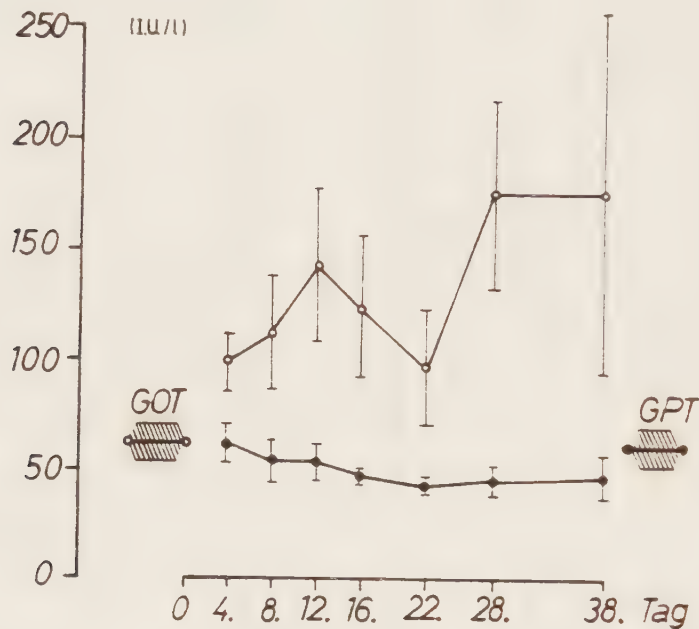


Abb. 21 Die Abbildung gibt den Mittelwert und die Standardabweichung der Meßwerte jedes Bestimmungstages für die Serum-GOT und -GPT (I.U./l) wieder, die für die Technik "G" ermittelt wurden. Der schraffierte Bereich am linken Skalenende zeigt den Mittelwert und die Standardabweichung der Kontrollgruppe (unbehandelte und scheinoperierte Tiere) für die GOT, der am rechten Bildrand die entsprechenden Größen für die GPT. Die Fallzahl beträgt für den 38. Tag sechs, für alle anderen Meßtage sieben. Vergleiche auch die Abb. 5 und 6, Seite 31/32.

Alkalische Phosphatase und
Gesamt-Bilirubin im Serum (Technik "G")

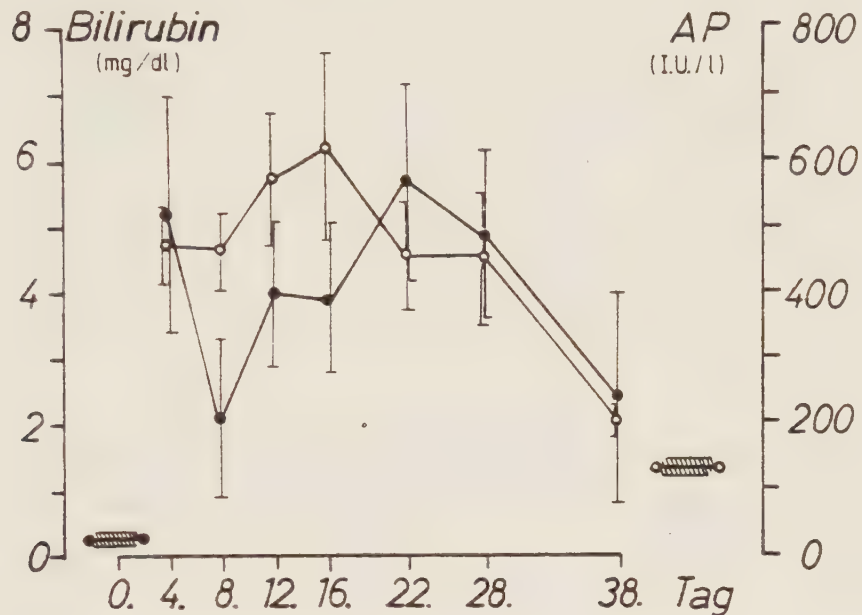


Abb. 22 Die Abbildung gibt den Mittelwert und die Standardabweichung der Meßwerte jedes Bestimmungstages für Alkalische Phosphatase (rechtes Skalenende, I.U./l) und das Gesamt-Bilirubin (links, mg/dl, ausgefüllte Kreise) im Serum für die Gruppe "G" wieder. Mittelwert und Standardabweichung der Kontrollgruppe (unbehandelte und scheinoperierte Tiere) ist im schraffierten Bereich neben der zugehörigen Ordinate aufgetragen. Die Fallzahl beträgt für den 38. Tag sieben, für alle anderen Bestimmungstage sechs.

Vergleiche auch die Abbildungen 7 und 8, Seite 33/34.

Nach hohen postoperativen Werten, wie sie ähnlich in den Gruppen "OL" und "R" zu beobachten waren, erfolgt bis zum 8. Tag nach dem Eingriff nur eine verlangsamte und unzureichende Normalisierung, vor allem der Bilirubin- und Alkalische Phosphatasewerte, bevor am 12. Tag ein erneuter Anstieg aller Meßparameter außer der GPT (die auch in diesem Experiment keinen Zusammenhang mit dem offensichtlichen postoperativen Verlauf erkennen läßt) die eingetretenen Verlaufskomplikationen belegt. Das gleichsinnige Verhalten von Serum-GOT-Konzentration und Bilirubinspiegel zeigt die Bedeutung der Abflußbehinderung der Gallenwege für die Schädigung der Leberfunktion.

Die folgende Abbildung 23 gibt zur Veranschaulichung dieser Aussage den Transaminasen-Quotienten und das Transaminasen/Alkalische Phosphatase-Verhältnis wieder.

Transaminasen-Quotient (de RITIS) und
Transaminasen/Alkalische Phosphatase-Quotient

Gruppe "G"

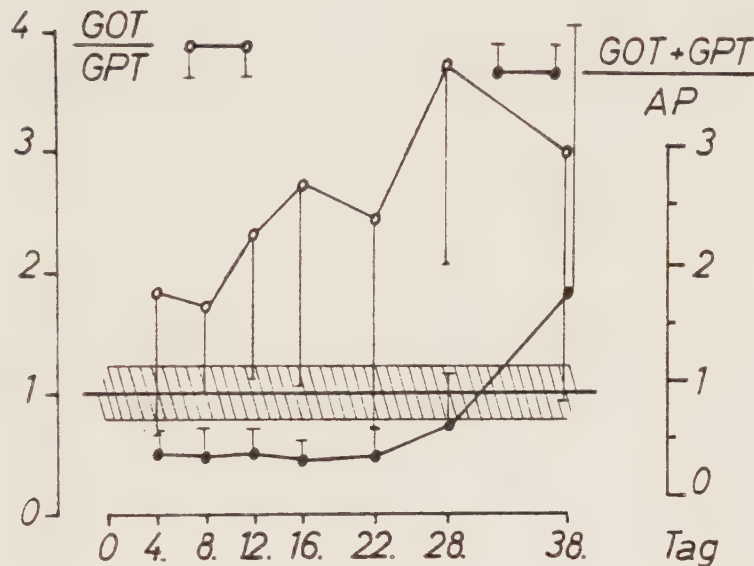


Abb.23 Die Abbildung gibt die Mittelwerte und die Standardabweichung der Transaminasen- ($\frac{GOT}{GPT}$, nicht ausgefüllte Kreise) und Transaminasen/Alkalische Phosphatase-Quotienten ($\frac{GOT + GPT}{AP}$; ausgefüllte Kreise) für alle Bestimmungstage für die Technik "G" wieder. Die Ordinatenenteilung (links $\frac{GOT}{GPT}$, rechts $\frac{GOT + GPT}{AP}$, beide benennungsfreie Größen) wurde so gewählt, daß der schraffierte Bereich für beide Quotienten einheitlich den Mittelwert und die Standardabweichung der Kontrollgruppe angibt. Die Fallzahl beträgt am 38. Tag sieben, an allen anderen Tagen sechs. Vergleiche auch die Abb.9 und 10 sowie über die Bedeutung der Quotienten Seite 35 f.

Bis zum 22. postoperativen Tag läßt sich ein ausgeprägter Verschlußikterus nachweisen, am 38. Tag überwiegen die durch den Gallerrückstau bedingten entzündlichen Veränderungen in der Leber die Cholestasezeichen.

Der Transaminasen-Quotient als Indikator der Häufigkeit von Nekrosen des Lebergewebes steigt trotz erhöhter Werte unmittelbar nach der Operation weiter über den gesamten Versuchszeitraum an und läßt damit ebenfalls die stauungsbedingte Schädigung des Leberparenchyms erkennen.

Bei allen drei Diagrammen ist zu beachten, daß die scheinbare Besserung der Meßwerte des 38. postoperativen Tages durch das Ausscheiden eines Versuchstieres ("G"8 am 37. Tag) und eine präfinal erschöpfte Lebersyntheseleistung der restlichen Tiere bedingt sein kann.

4.2.3. Morphologische Untersuchung

4.2.3.1. Makroskopischer Befund

Das kurzgefaßte Ergebnis der fünf vorgenommenen Autopsien gibt die Tabelle 5 unter 4.2.1. wieder. Die Befunde wiesen weitgehende Übereinstimmung auf: der Gallengang war zu großen Zysten dilatiert, die eine gelblich-trübe Flüssigkeit mit massenhaft grießartigen Konkrementen enthielten. Die Leber hatte einen stumpfen Rand, harte Konsistenz und eine feingranulierte Oberflächenstruktur. Ausgeprägte Kollateralkreisläufe ergänzten den Befund einer fortgeschrittenen Leberinsuffizienz. Die Farbe war zumeist ins Bräunliche verän-

dert. Starke Verwachsungen erschwerten die Präparation des Leberhilus.

Der intraoperative makroskopische Befund, der bei den beiden zur Cholangiographie relapratomierten Tiere erhoben wurde, unterscheidet sich wesentlich von dem oben dargestellten. Es fanden sich allenfalls geringe Veränderungen. Diese sind unter 4.2.4. näher beschrieben.

4.2.3.2. Histologische Beurteilung

Bei fünf Tieren, die nach dieser Technik operiert wurden, kamen Lebergewebsproben zur histologischen Begutachtung. Auch dabei stehen die Befunde der beiden 60 Tage überlebenden Ratten, bei denen sich nur geringe Veränderungen fanden, den anderen drei Untersuchungsergebnissen der Tiere, die zwischen dem 45. und 59. postoperativen Tag starben, gegenüber.

Die Präparate der Tiere "G"1 und 12 (Langzeitüberlebende) zeigen einheitlich nur eine geringe Verbreiterung der Portalfelder mit gelegentlich gering proliferierten Gallengängen sowie wenigen chronischen entzündlichen Infiltraten. Zusätzlich finden sich im zweiten Schnittbild in den Portalfeldern einige Makrophagen, welche ein grobscholliges hellgelbes Pigment speichern, und eine starke venöse Hyperämie.

Demgegenüber sprechen die anderen drei Befunde der gestorbenen Tiere einheitlich von extremer Proliferation der Gallengänge, die breite anastomosierende Straßen ausbilden. Das Leberparenchym ist dabei vollkommen um-

gebaut. Neben den Gallengangsproliferaten, die aggressiv auf das Parenchym übergreifen, finden sich meist nur mäßig dichte, chronisch entzündliche Infiltrate von Lymphozyten und Plasmazellen und wenigen Granulozyten. Vereinzelte Hepatozytennekrosen sind immer wieder zu erkennen, in einem Präparat ("G"15) auch zahlreiche kleine Abszesse. In der Wandung zystenartiger Hohlraumbildungen, die dilatierten intrahepatischen Gallengängen entsprechen, finden sich Granulozyten und Histiozyten, die Gallepigment gespeichert haben.

4.2.4. Cholangiographie

Eine Darstellung der ableitenden Gallenwege wurde nur bei den beiden 60 Tage überlebenden Tieren ausgeführt. Daher ist das Ergebnis nicht repräsentativ für die gesamte Versuchsgruppe, sondern zeigt die beiden besten Resultate, die mit dieser Technik erreicht werden konnten. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, daß ein Tier ("G" 1) die Relapratomie einschließlich der Resektion eines großen Leberlappens um eineinhalb Jahre überlebte, ohne daß Leberparenchymveränderungen oder anzeichen eines Gallenstaus auftraten. Die andere Ratte überstand die Cholangiographie nicht.

Die Präparation gestaltete sich einfach. Der schmale Gallengang ist unter dem großen Netz dank der weitgehend erhaltenen anatomischen Verhältnisse gut aufzufinden und darzustellen. Auch an der Leber sind nur geringe Veränderungen zu beobachten. Unter der matt schimmernden Kapsel liegt eine glatte Oberfläche ohne Zeichnungsveränderung. Einzelne Leberläppchen sind rundlich geformt, das Parenchym zeigt eine leichte

bräunliche Verfärbung, die Konsistenz ist weich. Es finden sich weder ein Bauchhöhlenerguß noch ein portocavalier Umgehungskreislauf.

Beide Röntgendarstellungen lassen einen schlanken Ductus choledochus erkennen. Unter geringem Druck entleert sich das Kontrastmittel rasch ins Duodenum. In der Abbildung 24, die das Cholangiogramm des Tieres "G" 12 zeigt, ist im Bereich der Anastomose eine leichte Stenosierung des Gallengangs zu beobachten. Die einmündenden Ductus hepatici sind erweitert, drei rundliche Aussparungen im Kontrastmittelschatten sprechen für das Vorliegen von Konkrementen. Abgesehen von der hilusnahen Auftreibung der Gallenwege gleicht das Bild den Darstellungen der Tiere, bei denen eine Choledochcholedochostomie mit 'verlorenem' Drain (Technik "Z") durchgeführt wurde.

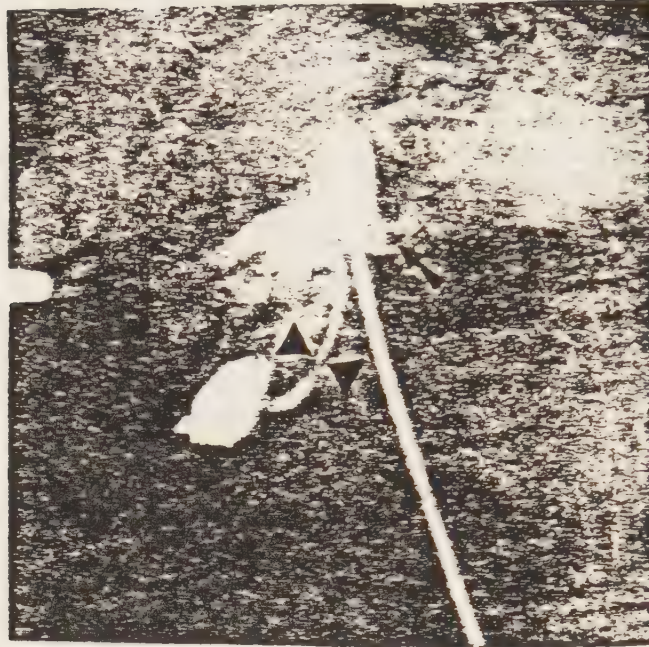


Abb. 24 Cholangiogramm nach Choledocho-Choledochostomie, Einstülptechnik nach GRANTLOW
Technik "G"

Nach Kontrastmittelinjektion über einen Katheter, dessen Spitze im zystisch aufgetriebenen proximalen Gallengang liegt, kommt ein im weiteren Verlauf schlanker, im Bereich der Anastomose (Zeichen ► ◄) deutlich verengter Gallengang mit gutem Abfluß ins Duodenum zur Darstellung. Ursache der Zystenbildung scheinen Konkreme im Hilusabschnitt des Choledochus zu sein (siehe Pfeil), nicht aber die Stenose an der Anastomose.

4.3. Beurteilung und Diskussion

Nach den vorliegenden Ergebnissen kann dieses Verfahren einer Choledocho-Choledochostomie nicht zur Anwendung bei der orthotopen Lebertransplantation in Betracht kommen.

Die beiden guten Ergebnisse, die mit dieser Technik erzielt wurden, lassen es dennoch lohnend erscheinen, von diesem Versuch zu berichten.

Für die unterschiedlichen Ergebnisse haben wir von der operationstechnischen Seite keine Erklärung. Alle 14 Eingriffe wurden vom selben Operateur unter gleichen Bedingungen durchgeführt. Entscheidend für den weiteren Verlauf ist offenbar, ob es unmittelbar postoperativ zu einer Unterbrechung des Galleabflusses kommt, die nachfolgend rasch das Lebergewebe schädigt. Das Resultat entspricht der Beobachtung bei den anderen Versuchsgruppen, daß Gallengangsrekonstruktionen, die nicht durch einen Tubus gesichert werden, in hohem Maß zu narbigen Stenosen neigen.

Es bleibt weiteren Versuchen vorbehalten, diese Technik an einer größeren Spezies, bei der das weitere Gallengangslumen die Stenosegefahr verringert, zu erproben.

Zusammenfassende Diskussion

Die Rekonstruktion des biliären Abflusses gilt seit der Einführung der orthotopen Lebertransplantation an der Ratte (LEE, 1973) als der für die Langzeitprognose entscheidende Präparationsschritt. Die vorliegende Untersuchung vergleicht in einem autologen Modell an der Ratte die in der Literatur angegebenen Techniken von LEE und RYAN et al. (1977) mit zwei weiteren, von uns entwickelten Verfahren. Die serumchemischen, pathologisch-anatomischen und cholangiographischen Ergebnisse werden verglichen und den Befunden einer Gruppe lediglich laparotomierter Tiere gegenübergestellt.

Es wurden fünf Versuchsgruppen nach verschiedenen Verfahren behandelter Tiere gebildet ; jede Gruppe umfaßte am Ende des Versuchszeitraums von 60 Tagen zehn Tiere. Während der anschließenden Relaparotomie wurde der freipräparierte Anastomosenbereich makroskopisch beurteilt, eine Leberparenchymbiopsie entnommen (histologischer Befund Prof. Dr.M. GOKEL, Pathologisches Institut der Universität München) und eine Cholangiographie durchgeführt. Am 4., 8., 12., 16., 22., 28., 38., 49. und 60. postoperativen Tag wurden die Serumwerte der Transaminasen, der alkalischen Phosphatase und des Bilirubin bestimmt. Alle Untersuchungen wurden an männlichen DA (RT 1^a) Inzuchtratten vorgenommen.

In allen Gruppen wird nach einem abdominalen Längsschnitt der Gallengang hilusnah freipräpariert und die A. hepatica propria ligiert. Im Originalverfahren nach LEE (1973, 1975; im folgenden "OL" abgekürzt) wird nach Durchtrennung und Li-

gatur des distalen Choledochusstumpfes der proximale Teil mit Hilfe einer Kanüle in das Dünndarmlumen eingezogen und die Öffnung über eine Haltenaht im Duodenum fixiert. Wir haben dieses Verfahren durch die abschließende Umhüllung der choledocho-duodenalen Anastomose mit dem großen Netz modifiziert (Technik "ML"). RYAN et al. (1977, Technik "R") gibt ein Verfahren zur Choledocho-Duodenostomie an, bei dem ein selbstgefertigter trichterförmiger Teflontubus mit der schmalen Öffnung im proximalen Gallengangsstumpf befestigt wird. Die breite Tubusmündung wird in das punktförmig eröffnete Duodenum eingeschoben und spannungsfrei durch eine Tabaksbeutelnaht gesichert. Das von uns entwickelte Verfahren nach ZIMMERMANN (1979, 1982 ; Technik "Z") einer Choledocho-Choledochostomie schließt die Anastomose über einem "verlorenen" Drain (ca. 7 mm langer Teflontubus), der nach Verankerung im proximalen Abschnitt in den distalen Stumpf eingeschoben und durch eine Umwicklung gehalten wird. Zwei Haltenähte und die Umhüllung durch das große Netz schließen die Rekonstruktion ab. Bei allen Operationsgruppen wird das Abdomen durch eine alle Wandschichten durchgreifende fortlaufende Naht geschlossen.

Die verschiedenen operativen Verfahren wurden an Hand der Verläufe von Leberfunktionsparametern, histologischer Veränderungen und Cholangiographien beurteilt. Die Mittelwerte (n = 10) der Leberfunktionsparameter der Gruppen "ML" und "Z" erreichen bei allen vier Meßparametern zwischen dem 8. (GPT) und dem 49. (alk. Phosphatase) den Ein-Sigma-Bereich der Normalwerte (nicht operierte und laparotomierte Tiere). Die Techniken "OL" und "R" weisen über den gesamten Versuchszeitraum meist um ein Vielfaches erhöhte Serumwerte auf ; alle vier Mittelwerte der beiden Gruppen sind nach 60 Tagen deutlich oberhalb des Normbereiches gelegen.

Mit Hilfe eines statistischen Modells (Rangvarianzanalyse nach KRUSKAL-WALLIS und z-Test nach DUNNS) werden alle auf den gleichen Tag und den gleichen Meßparameter bezogenen Mittelwerte der einzelnen Techniken verglichen. Bei einer direkten Gegenüberstellung der Gruppen "Z" und "ML" mit dem Kollektiv laparotomierter Tiere ergab sich in keinem bzw. einem von je 36 Vergleichen ein auf dem Niveau von $p = 0,01$ signifikanter Unterschied, während bei den Gruppen "R" und "OL" 9 bzw. 19 entsprechende direkte Vergleiche positiv ausfielen.

Die Beurteilung der pathologisch-anatomischen Veränderungen ergab folgende Befunde :

Die Technik "OL" zeigte die ausgeprägtesten Veränderungen im makroskopischen Bild mit ausgedehnten Verwachsungen im Bereich des Leberhilus, zystischen Auftreibungen des Choledochusstumpfes mit reichlichen Konkrementablagerungen und sicheren Zeichen für das Bestehen einer portalen Hypertension (ausgeprägte großkalibrige Vaskularisation des gesamten Oberbauches, Aszitesbildung, Stauungszeichen der Bauchorgane). In jedem Präparat fand sich eine veränderte Oberflächenstruktur der Leber; im histologischen Befund ließ sich ein zirrhotischer Umbau nachweisen.

Der Befund der Gruppe "R" war ähnlich, jedoch nicht so weit fortgeschritten. Der Ductus choledochus war zu einem kurzen, derben Strang umgestaltet, der das duodenale C spitz nach kranial auszog. Der Tubus war in allen Fällen abgegangen.

Die Tiere der Gruppen "Z" und "ML" zeigten makroskopisch und histologisch fehlende oder sehr geringe Anzeichen einer Leberparenchymveränderung. Ein Strukturumbau oder deutliche Entzündungsreaktionen waren nicht zu erkennen. Die mit dem

großen Netz umhüllte Choledochusanastomose ließ sich gut präparieren. Bei der Hälfte der Tiere fand sich noch der "verlorene" Drain, meist distal verlagert. Jedes histologische Bild wurde nach den vier Kriterien Parenchymbau, entzündliche Reaktionen, Gallengangsproliferation und Anzeichen eines Gallerückstaus bewertet (die Reihenfolge entspricht dem Ausmaß der gefundenen Veränderungen). Die Ergebnisse verteilen sich wie folgt auf die einzelnen Gruppen : s. Tab. 3.

Die durchgeführten Cholangiographien zeigten, daß bei den Gruppen "OL" und "R" weitlumige Gallengangszysten mit Konkrementbildung vorhanden sind ; infolge einer Choledochusstenose am Durchtritt durch die Darmwand ist in vielen Fällen, vor allem bei der Technik "OL", kein Galleabfluß nachweisbar. In der Regel sind auch die intrahepatisch verlaufenden Ductus durch Gallerückstau aufgetrieben.

Bei der Technik "ML" ist der extrahepatisch gelegene Zusammenfluß der Gallenwege zeltförmig verdickt. Die Abflußverhältnisse stellen sich günstiger dar, auch wenn sich das Kontrastmittel meist erst unter erhöhtem Injektionsdruck entleert.

Die Aufnahmen der Gruppe "Z" zeigen bei weitgehend erhaltenen anatomischen Verhältnissen einen schlanken Gallengang ohne Zysten oder Stenosen. Die Entleerung durch die Duodenalpapille läßt sich nach Überwindung des Sphinkterwiderstandes gut darstellen.

Der Vergleich der Ergebnisse der Gruppen "OL" und "ML" zeigt die Bedeutung, die der Umhüllung des Ductus choledochus mit dem großen Netz zukommt. Durch diese einfache

Maßnahme lassen sich Entzündungen im Anastomosenbereich lokal begrenzen. Zudem erhöht das rasche Einsprossen von Kapillaren in das periduktale Gewebe die Resistenz des durch das operative Trauma, die drohende Minderperfusion und die ascendierende Cholangitis bedrohten Gallengangs. Die durch RYAN eingeführte Technik erbrachte keine deutliche Verbesserung der Ergebnisse, die beschriebenen Erfolge konnten nicht bestätigt werden.

Die Untersuchung bestätigt die Vorteile einer anatomischen Rekonstruktion des Galleabflusses durch die Choledocho - Choledochostomie nach ZIMMERMANN. Die Erhaltung des Choledochus in voller Länge und des Sphinktermechanismus der Duodenalpapille schützen Gallenwege und Leberparenchym vor ascendierenden Infektionen. Eine Verlagerung des Duodenums ist nicht erforderlich, die physiologische Beweglichkeit des Zwölffingerdarmes wird nicht eingeschränkt. Die im Gefolge einer Stenose des Gallengangs auftretenden Komplikationen wie Gallerückstau, Gangdilatation und Konkrementbildung treten nicht in Erscheinung, wenn die choledocho-duodenale Anastomose als Prädilektionsstelle umgangen werden kann. Da das Duodenum nicht eröffnet werden muß, können das operative Trauma und die Infektionsgefahr deutlich verringert werden. Die relativ geringe Erhöhung und die rasche postoperative Normalisierung der Serummeßwerte bestätigen dies. Der "verlorene" Drain blieb lange genug im Anastomosenbereich liegen, um die Ausbildung einer narbigen Choledochusstriktur zu verhindern. Der Abgang des Tubus wurde immer gut toleriert. Als Besonderheit trat in einem Fall eine Obstruktion des Drain durch ein grünliches Gallenpigment auf. Da zwischen Tubusaußenseite und Gallengangswand ein ausreichender Sekretabfluß möglich war, wurden keine Komplikationen beobachtet.

Zusammenfassung

In einem autologen Modell an der Ratte wird der postoperative Verlauf bei 40 Eingriffen, die nach einem von vier Verfahren zur Gallenwegsrekonstruktion durchgeführt wurden, und einer Kontrollgruppe lediglich laparotomierter Tiere untersucht. Die Ergebnisse der einzelnen Gruppen werden miteinander verglichen. Über den Versuchszeitraum von 60 Tagen erfolgten in festgelegten Intervallen Serumkontrollen von GOT, GPT, Bilirubin und AP. Anschließend wurde das Abdomen erneut eröffnet und makroskopisch beurteilt, eine Leberbiopsie histologisch ausgewertet und der Gallengang durch direkte Cholangiographie dargestellt.

Die eingeführten Verfahren zur Choledochoduodenostomie nach LEE und RYAN (mit Einlage eines trichterförmigen Tubus) waren durch hohe postoperative Letalität und schwere Verlaufskomplikationen belastet. Es entwickelten sich regelmäßig ausgeprägte Entzündungsreaktionen und irreversible Funktions- und Strukturänderungen der Leber und des Choledochus (Konkremente, zirrhotische Veränderungen mit portaler Hypertension, Abszesse und Gallenwegsdilatation).

Die Modifikation der Technik von LEE durch Umhüllung der Anastomose mit dem großen Netz verbesserte die Ergebnisse deutlich. Die Rekonstruktion nach ZIMMERMANN, die als Choledochocholedochostomie über einen 'verlorenen' Teflondrain den anatomischen Gallenweg aufrechterhält und die Schutzfunktion der Papille bewahrt, hat sich im unmittelbar postoperativen Verlauf (rasche Normalisierung der Serumwerte bei verringertem Operations-trauma) wie im Gesamtzeitraum durch das Ausbleiben schwerer Komplikationen, insbes. aufsteigende Cholangitis und narbige Strikturen, bewährt. Etwa die Hälfte der histologischen Befunde dieser Gruppe zeigt ein unverändertes Lebergewebe, der Rest ist nur gering verändert.

Wie ZIMMERMANN (1982) zeigt, bestätigen sich die Ergebnisse dieses autologen Modells bei der orthotopen Lebertransplantation. Mit Hilfe der Technik "Z" lassen sich die unmittelbar postoperative Letalität, sowie die Gesamtsterblichkeit nach 60 Tagen gegenüber der Technik "OL" um jeweils mehr als die Hälfte reduzieren.

Da der Choledochus bei diesem Verfahren in voller Länge erhalten bleibt, eröffnet sich ein zusätzlicher Anwendungsbereich bei Stoffwechseluntersuchungen am enterohepatischen Kreislauf, die eine wiederholte reversible Unterbindung des Galleabflusses erfordern.

Literatur

- Calne, R.Y., McMaster, P. et al.: Observations on Preservation, Biliary Drainage and Rejection in 64 Human Orthotopic Liver Allografts
Annual of Surgery 186,3: 282, 1978
- Calne, R.Y.: Orthotope Lebertransplantation
Tempo medical 5, 16: 25, 1979
- Haller, C. von: Oxygen Measurement and Arteriography in the Rat and Guinea Pig Liver After Artery Ligation in the Liver Hilus
Acta hep. gast. 25, 1: 35, 1978
- Lee, S., Charters, A.C., Chandler, J.G., Orloff, M.J.:
A Technique for Orthotopic Liver Transplantation in the Rat
Transplantation 16: 664, 1973
- Lee, S. et al.: Prolonged Survival After OLT in Inbred Rats
Surg. Forum 24: 38, 1973
- Lee, S. et al.: Simplified Technique for OLT in the Rat
American Journ. Surgery 130: 38, 1975
- Ryan, C.J., Than-Than, Blungart, L.H.: Choledochoduodenostomy in the Rat with Obstructive Jaundice
Journ. Surg. Research 23: 521, 1977
- Starzl, Th.E. et al.: Liver Transplantation
Transplantation Proc. 11,1: 1979
- Zimmermann, F.A., Butcher, G.W., Davies, H.S., Brons, G., Kamada, N., Türel, O.: Techniques for OLT in the Rat and some Studies for the Immunologic Responses to Fully Allogenic Liver Grafts.
Transplantation Proc. 11,1: 1979

Zimmermann, F.A.: Experimentelle Untersuchungen zur
Organkonservierung und zur Immunant-
wort, bei der orthotopen Lebertrans-
plantation
München 1982

Dankvermerk

Herrn Professor Dr. W. Ch. Hecker danke ich für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates. Herrn Priv. Doz. Dr. F. A. Zimmermann, unter dessen freundschaftlicher Führung und Betreuung ich die Arbeit erstellen konnte, gilt für sein Bemühen mein besonderer Dank. Herr Dr. R. Grantzow half mir durch seine Ideen und seine Mitarbeit weiter.

Herrn Professor Dr. M. Gokel (Pathologisches Institut der Universität München), der die histologischen Befunde erstellte, bin ich für die bereitwillig geleistete Hilfe zu großem Dank verpflichtet.

Die radiologischen und laborchemischen Untersuchungen konnte ich in den Einrichtungen des Dr. v. Hauner-schen Kinderspitals der Universität München (Leiter der Radiologischen Abteilung: Dr. H. Fendel) durchführen.

Frau Hüttel gilt mein Dank für die photographischen Arbeiten.

Besonders herzlich möchte ich mich bei Frau Sofie Dorn-Biermeier bedanken, die mir bei allen technischen und organisatorischen Schwierigkeiten immer mit Rat und Tat zur Seite stand und wesentlich zum Gelingen der Arbeit beitrug.

Lebenslauf

4. Mai 1956 geboren in München als erstes von drei Geschwistern und auf den Namen Karl Konrad nach röm.-katholischem Bekenntnis getauft
Vater: Dr. Karl Obermüller, damals wissenschaftlicher Assistent, heute selbständiger Zahnarzt
Mutter: Elfriede, geb. Gurtner, damals physikalisch-technische Assistentin, heute Hausfrau
- Sept. 1962 Eintritt in die Volksschule am Dom - Pedroplatz in München
- Sept. 1966 Übertritt in das Wittelsbacher Gymnasium in München
- Juni 1975 dort Abitur der neusprachlichen Fachrichtung
- Okt. 1975 Zulassung zum Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität München, dort vorklinisches (Ärztl. Vorprüfung Aug. 1977) und klinisches Studium
- April 1981 bis März 1982 Praktisches Jahr in München Großhadern (Neurologie und Chirurgie) und Augsburg (Innere Medizin)
- April bis Juni 1982 Med. Staatsexamen und Erteilung der Approbation
- seit Nov. 1982 als wehrpflichtiger Stabsarzt beim Pionier Bat. 620 in Schleswig

